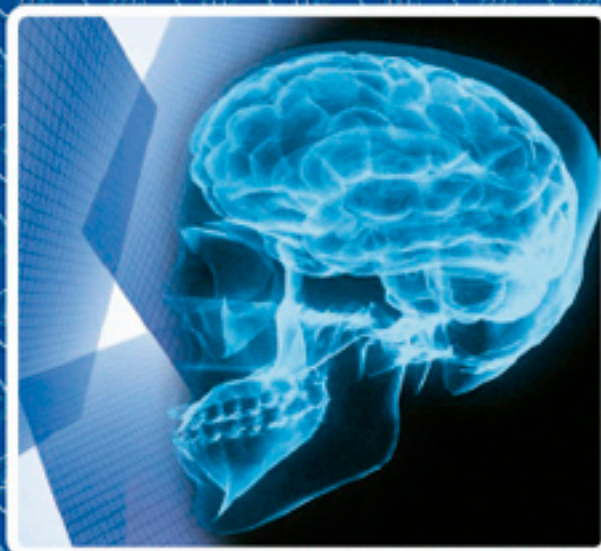


2^a
edición

Incluye DVD



Con apoyo electrónico en Internet



Neurología

Jaime Toro Gómez
Manuel Yepes Sanz
Eduardo Palacios Sánchez

 **Manual Moderno**®



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor. En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05
Bogotá, D.C.



SEGUNDA EDICIÓN

Neurología

Jaime Toro Gómez, MD

Profesor Titular y Director del Programa de Neurología,
Universidad El Bosque/Fundación Santa Fe de Bogotá.
Director Médico, Fundación Santa Fe de Bogotá,
Profesor de Neurología, Universidad de los Andes,
Bogotá, Colombia.

Manuel Yepes Sanz, MD

Profesor Asociado, Departamento de Neurología y
Unidad de Enfermedad Cerebrovascular,
Emory University Hospital.
Director, Laboratorio de Neurociencia Cerebrovascular,
Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, EUA.

Eduardo Palacios Sánchez, MD

Profesor Titular y Jefe del Servicio de Neurología,
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud,
Hospital de San José.
Profesor Emérito de Neurología
Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

esponsable:

Dr. Martín Martínez Moreno
Editorial El Manual Moderno



**Nos interesa su opinión,
comuníquese con nosotros:**



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
Av. Sonora núm. 206,
Col. Hipódromo,
Deleg. Cuauhtémoc,
06100 México, D.F.



(52-55)52-65-11-62



(52-55)52-65-11-00



info@manualmoderno.com

IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Neurología, segunda edición

D.R. © 2010 Por Editorial El Manual Moderno (Colombia) Ltda.

ISBN: 978-958-9446-23-2

ISBN: 978-958-9446-59-1 (versión electrónica)

Para mayor información sobre:

- Catálogo de producto
- Novedades
- Distribuciones y más

www.manualmoderno.com

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopioador registrador, etcétera— sin permiso por escrito de la Editorial.



y el diseño de la portada son marcas registradas
de Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.

Toro Gómez, Jaime

Neurología / Jaime Toro Gómez, Manuel Yepes Sanz, Eduardo
Palacios Sánchez. -- 2a. ed. / editor Martín Martínez Moreno. --
Bogotá : Editorial El Manual Moderno, 2010.

xv, 920 p. : il. ; 28 cm.

Incluye bibliografía e índice.

ISBN 978-958-9446-23-2

ISBN 978-958-9446-59-1 (versión electrónica)

1. Neurología 2. Enfermedades del sistema nervioso 3. Demencia
4. Enfermedades neuromusculares 5. Neuroendocrinología 6. Dolor
7. Neurorradiología I. Yepes Sanz, Manuel II. Palacios Sánchez,
Eduardo III. Martínez Moreno, Martín, ed. IV. Tít.
616.8 cd 21 ed. A1245114

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Director editorial:

Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Editora asociada:

Lic. Mariana Núñez Vázquez

Diseño de imagen:

Daniel Ronderos Lobo

Diseño de portada:

D.G. Víctor Hugo González Antele

Colaboradores

Gabriel José Arango Uribe, MD

Neurólogo, Universidad Nacional, Coordinador Clínica de Movimientos Anormales, Clínica de Marly y Hospitales Asociados, Bogotá, Colombia.

Alfredo Ardila, MD

Profesor, Departamento de Ciencias y Trastornos de la Comunicación, *Florida International University*, Miami, Florida, EUA.

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz

Profesor Titular de Neurociencias, Universidad del Valle de México. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. CONACYT, México.

Hernán Bayona Ortiz, MD

Neurólogo Institucional, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe. Profesor de Neurología, Universidad de los Andes y Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Pedro Bejarano, MD

Consultor en Medicina del Dolor, Clínica Menorca y Clínica Piqueras, Madrid, España.

Joseph R. Berger, MD

Profesor y Jefe del Departamento de Neurología, *University of Kentucky College of Medicine*, Lexington, Kentucky, EUA.

Sonia Bermúdez Muñoz, MD

Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque. Jefe de Sección de Neurorradiología, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Carlos Alberto Cano Gutiérrez, MD

Médico Geriatra. Jefe, Sección de Geriatría, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor, Área Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Sergio Carmona, MD

Jefe del Servicio de Neurootología, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA). Jefe del Departamento de Neurooftalmología, Hospital Universitario del Centenario, Universidad Nacional de Rosario. Profesor Ordinario de Neurofisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

José Nel Carreño R., MD

Neurocirujano Intensivista. Profesor Clínico, Facultad de

Medicina, Universidad de la Sabana. Director Científico, Clínica Universitaria Teletón, Bogotá, Colombia.

Marc Chimowitz, MBChB

Profesor de Neurología, Decano Asociado de Desarrollo Académico, *Medical University of South Carolina*, Charleston, SC, EUA.

Miguel Dávila Silva, MD

Neurología Clínica, Neurofisiólogo, Especialista en Sueño, Asociación Médica de los Andes, Bogotá, Colombia.

Jorge Santiago Daza Barriga, MD

Profesor de Medicina, Universidad Libre de Barranquilla. Profesor de Neurología, Hospital Universitario Ese Cari, Barranquilla, Colombia.

Orlando Díaz Daza, MD

Neurorradiólogo Intervencionista. Profesor Asociado, Departamento de Radiología, *Weill Cornell University, The Methodist Hospital*, Houston, Texas, EUA.

Violeta Díaz Tapia, MD, MCS

Directora, Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Arístides Duque Samper, MD

Neurólogo Institucional, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Neurología, Universidad de los Andes y Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Roberto Esguerra Gutiérrez, MD

Director General, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Eugenia Espinosa García, MD

Profesora Titular y Jefe del Posgrado de Neuropediatría, Universidad Militar Nueva Granada. Coordinadora del Área de Neuropediatría, Hospital Militar Central, Instituto de Ortopedia Infantil Franklin Delano Roosevelt, Bogotá, Colombia.

Patricio Sebastian Espinosa, MD

Codirector del Departamento de Neurología, *North Oaks Medical Center*, Louisiana. EUA.

Camilo E. Fadul, MD

Profesor de Medicina, Unidades de Hematología y Neurología, *Dartmouth School of Medicine*, Hanover, New Hampshire. Director, Programa de Neurooncología, No-

rris Cotton Cancer Center, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, EUA.

William Fernández Escobar, MD

Profesor Asistente de Neurología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Jonathan Glass D., MD

Profesor de Neurología y Patología, Jefe de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, *Emory University School of Medicine*, Atlanta, GA, EUA.

Jaime Godoy, MD

Neurólogo Neurofisiólogo/Epileptólogo. Profesor, Universidad Pontificia Santiago de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Ángela Gómez Mazuera, MD

Profesora Titular, Coordinadora del programa de Neurofisiología, Universidad del Rosario. Jefe del Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesora, Universidad de los Andes, Profesora, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

John Mario González, MD, PhD

Profesor Asociado, Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Walter González, MD

Jefe del Servicio de Epilepsia, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Neurología, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Gabriel Herrera Almario, MD

Rural en Investigación, Grupo de Investigación en Esclerosis Múltiple, Sección de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Enrique Jiménez Hakim, MD

Jefe, Sección de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Camilo Jiménez, MD

Profesor Asistente, Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes Hormonales, *The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center*, Houston, Texas, EUA.

Jorge Kattah, MD

Profesor y Jefe del Departamento de Neurología, *University of Illinois College of Medicine*, Peoria, Illinois, EUA.

Jun Kimura, MD

Profesor, Departamento de Neurología, *University Health Care Iowa City*, Iowa, EUA. Profesor Emérito, Departamento de Neurología, Universidad de Kyoto, Kyoto, Japón.

Fidias E. León-Sarmiento, MD, MSc, PhD

Director, Unidad de Parkinson & Movimientos Anormales, *Medicinas Research Group*. Profesor de Neurología, Sección de Medicina Aeroespacial, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

Francisco Lopera, MD

Profesor Titular, Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador, Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), Medellín, Colombia.

Pablo Lorenzana Pombo, MD

Coordinador, División especializada en Neurología Clínica, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. Neurólogo y Neurofisiólogo Consultor, Clínica de Marly y Hospitales Asociados, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

Luis Carlos Mayor, MD

Neurólogo Epileptólogo, Clínica de Epilepsia, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Neurología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Mauricio Medina Salcedo, MD

Profesor, Especialización en Psiquiatría, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia, Profesor, Especialización en Neurorrehabilitación, Universidad Autónoma de Manizales, Pereira, Colombia.

Maria Isabel Medina, MD

Profesora y Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Simón Bolívar, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Luis Mejico, MD

Profesor Asociado, Departamento de Neurología, Sección de Neurooftalmología, *SUNY Upstate Medical University*, Syracuse, NY, EUA.

Aníbal J. Morillo, MD

Profesor Asistente de Radiología, Universidad El Bosque. Coordinador Académico, Programa de Postgrado en Radiología. Radiólogo Institucional y Jefe de la Sección de Radiología Intervencionista, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Luis Felipe Orozco-Cabal, MD, PhD

Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

León Darío Ortiz, MD

Profesor de Neurología, Universidad de Antioquia, Instituto de Cancerología de Bogotá, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

Edgar Osuna Suárez, MD

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Jefe, Sección de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Director, Clínica de Sueño, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Neurología, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Adriana Páez, MD

Neurocirujana, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

Rodrigo Pardo Turriago, MD, MSc

Profesor Asociado, Unidad de Neurología e Instituto de Investigaciones Clínicas. Coordinador del Grupo de Trabajo Interdisciplinario en Demencias, Grupo de Neurociencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Olga Lucía Pedraza Linares, MD, MSc

Coordinadora, Neurología Clínica, Universidad El Bosque. Profesora Asociada, Fundación Universitaria, Ciencias de la Salud. Coordinadora, Grupo Interdisciplinario de la Memoria, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

David A. Pineda, MD

Neurólogo del Comportamiento. Profesor Titular de Neurología, Universidad de Antioquia, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia.

Gustavo Pradilla Ardila, MD

Profesor Titular Laureado, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander y Jefe de la Unidad de Neurología, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Jairo A. Quiñones B., MD

Neurólogo Clínico, Fundación Valle del Lili. Profesor Titular, Neurofisiología, Universidad ICESI, Cali, Valle, Colombia.

Jhon D. Ramírez MD

Profesor, Postgrado de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Javier Romero, MD

Profesor Asistente de Radiología y Director de Ultrasonido, Director Clínico del Laboratorio de Neurovascular, *Massachusetts General Hospital, Harvard School of Medicine*, Boston, Massachusetts, EUA.

Angélica Roncallo del Portillo, MD

Medico Internista, Universidad Libre de Barranquilla y Hospital Universitario Ese Cari, Barranquilla, Colombia.

Mónica Rosselli, PhD

Profesor, Departamento de Psicología, *Florida Atlantic University*, Boca Raton, Florida, EUA.

Mauricio Rueda-Acevedo, MD

Coordinador, Unidad de Movimientos Anormales y Cirugía Funcional, Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín, Colombia.

Juan Esteban Salas Vargas, MD

Residente de Neurocirugía, Sección de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Martin A. Samuels, MD, DSc(hon), FAAN, MACP

Profesor y Jefe del Departamento de Neurología, *Harvard University. Brigham and Women's Hospital*, Boston, Massachusetts, EUA.

Erick Sánchez Pérez, MD

Profesor titular, Pontificia Universidad Javeriana. Neurólogo Clínico del Country, Bogotá, Colombia.

John T. Sladky, MD

Profesor de Neurología y Pediatría, Jefe de la División de Neuropediatría, *Emory University School of Medicine*, Atlanta, GA, EUA.

Alejandro Tobón, MD

Departamento de Neurología, *Trinity Regional Medical Center*, Fort Dodge, Iowa, EUA.

Frank C. Tong, MD

Profesor Asistente de Radiología, Neurocirugía y Neuro-radiología Intervencionista, *Emory University School of Medicine*, Atlanta, GA, EUA.

Tanya Turan, MD

Profesor Asistente de Neurología, *Medical University of South Carolina*, Charleston, SC, EUA.

Gonzalo Ucrós R., MD

Jefe, Sección Medicina Nuclear, Departamento Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor, Universidad El Bosque y Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Bernardo Uribe García, MD

Neurólogo Clínico, Profesor Adscrito, Programa de Postgrados, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Carlos Santiago Uribe Uribe, MD

Profesor Honorario y de Cátedra, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Consultor Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín, Colombia.

Manuel G. Uribe-Granja, MD

Coordinador de la Línea de Investigación en Neurotoxicología, Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia.

Daniel Vela-Duarte, MD

Rural en Investigación, Grupo de Investigación en Esclerosis Múltiple, Sección de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Luis Alfredo Villa López, MD

Profesor asociado, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contenido

Prólogo	XI
Prefacio	XIII
Dedicatoria	XV
Capítulo 1. Fundamentos de neurociencias para el neurólogo clínico	1
<i>Manuel Yepes Sanz, John Mario González, Luis Felipe Orozco-Cabal</i>	
Capítulo 2. Examen neurológico	43
<i>Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 3. Habla y lenguaje	77
<i>Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 4. Demencias	85
<i>Mauricio Medina Salcedo, Carlos Alberto Cano Gutiérrez, Francisco Lopera, Rodrigo Pardo Turriago</i>	
Capítulo 5. Líquido cefalorraquídeo	121
<i>Luis Alfredo Villa López, Manuel Yepes Sanz</i>	
Capítulo 6. Hipertensión intracraneal	131
<i>Manuel Yepes Sanz, Carlos Santiago Uribe Uribe</i>	
Capítulo 7. Coma	145
<i>Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 8. Enfermedad cerebrovascular	159
<i>Manuel Yepes Sanz, Fernando Barinagarrementeria Aldatz, Marc Chimowitz, Frank C. Tong, Hernán Bayona Ortiz, Tanya Turan</i>	
Capítulo 9. Epilepsia y síndromes convulsivos	201
<i>Luis Carlos Mayor, Jaime Godoy, Walter González</i>	
Capítulo 10. Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central	255
<i>María Isabel Medina, Erick Sánchez Pérez, Jorge Santiago Daza Barriga, Manuel Yepes Sanz, Aristides Duque Samper, Angélica Roncallo del Portillo, Daniel Vela-Duarte</i>	
Capítulo 11. Complicaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida	317
<i>Joseph R. Berger, Patricio Sebastian Espinosa</i>	
Capítulo 12. Enfermedades neuromusculares	337
<i>Jonathan D. Glass, John T. Sladky, Manuel Yepes Sanz</i>	
Capítulo 13. Enfermedades de la mielina	373
<i>Jaime Toro Gómez, Gabriel Herrera Almarío</i>	
Capítulo 14. Neuroendocrinología	391
<i>Camilo Jiménez</i>	

Capítulo 15.	Manifestaciones neurológicas de enfermedades sistémicas	405
	<i>Martin A. Samuels</i>	
Capítulo 16.	Cefaleas y dolor craneofacial	431
	<i>Jaime Toro Gómez, Eduardo Palacios Sánchez, Jairo A. Quiñones B., Bernardo Uribe</i>	
Capítulo 17.	Movimientos involuntarios	465
	<i>William Fernández Escobar Pablo Lorenzana Pambo, Jhon D. Ramírez, Gabriel José Arango Uribe, Mauricio Rueda Acevedo</i>	
Capítulo 18.	Neurooncología	493
	<i>Camilo E. Fadul, León Darío Ortiz</i>	
Capítulo 19.	Neurooftalmología	527
	<i>Jorge Kattah, Luis Mejico, Sergio Carmona</i>	
Capítulo 20.	Imágenes diagnósticas en neurorradiología	557
	<i>Sonia Bermúdez Muñoz, Orlando Díaz Daza, Aníbal J. Morillo, Javier Romero, Gonzalo Ucrós T.</i>	
Capítulo 21.	Traumatismo craneoencefálico	627
	<i>José Nel Carreño R., Adriana Páez</i>	
Capítulo 22.	Traumatismo espinal	637
	<i>Enrique Jiménez Hakim, Juan Esteban Salas Vargas</i>	
Capítulo 23.	Neurotoxicología	651
	<i>Gustavo Pradilla Ardila, Manuel G. Uribe-Granja</i>	
Capítulo 24.	Ataxias y enfermedades del cerebelo	669
	<i>Olga Lucia Pedraza Linares, Manuel Yepes Sanz,</i>	
Capítulo 25.	Neurofisiología clínica	683
	<i>Fidias E. León-Sarmiento, Ángela Gómez Mazuera, Jun Kimura</i>	
Capítulo 26.	Aspectos básicos y clínicos del sueño	703
	<i>Edgar Osuna Suárez</i>	
Capítulo 27.	Dolor	725
	<i>Pedro Bejarano</i>	
Capítulo 28.	Dolor lumbar	737
	<i>Alejandro Tobón</i>	
Capítulo 29.	Neurología del comportamiento	745
	<i>David A. Pineda, Alfredo Ardila, Mónica Rosselli</i>	
Capítulo 30.	Neuropediatría	757
	<i>Eugenia Espinosa García</i>	
Capítulo 31.	Neuroepidemiología	803
	<i>Violeta Díaz Tapia, Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 32.	Neurología del envejecimiento	817
	<i>Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 33.	Neuroética	831
	<i>Roberto Esguerra Gutiérrez, Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez</i>	
Capítulo 34.	Electroencefalografía clínica	843
	<i>Miguel Dávila Silva, Luis Carlos Mayor</i>	
Índice		883

Es para mí un honor introducir la segunda edición de este libro de Neurología editado por los doctores Jaime Toro Gómez y Manuel Yepes Sanz. Uno de los retos más grandes del hombre, desde su origen hace millones de años, es el descubrimiento de aquellas propiedades fundamentales que nos hace humanos y nos distingue de los demás seres vivos. Las respuestas más tempranas, filosóficas en naturaleza, enfatizaron en la importancia del autoconocimiento. Siglos más tarde se propuso que este autoconocimiento depende del estudio racional de las leyes básicas que rigen al hombre y al universo. Lo anterior llevó consigo a la descripción del método científico, y con ello a una serie de descubrimientos espectaculares en todas las áreas del conocimiento, incluidas la astronomía, las matemáticas, la filosofía y la historia.

En la actualidad conocemos con una exactitud asombrosa los mecanismos del funcionamiento celular, las propiedades físicas de las partículas más pequeñas del universo, y muchas de las leyes que determinan el comportamiento del cosmos en que vivimos. No obstante, a pesar de lo anterior y de un crecimiento exponencial en nuestro conocimiento del mundo que nos rodea, todavía seguimos sin responder a la pregunta básica de nuestra naturaleza humana. Sin embargo, nos hemos dado cuenta que el verdadero descubrimiento del ser humano depende del entendimiento del sistema nervioso, por lo cual el estudio del cerebro ya no es un lujo académico sin consecuencias prácticas, sino al contrario es una necesidad epistemológica del hombre moderno. Por ello, y a pesar del progreso asombroso de otras ramas de la medicina, son la neurología y la neurociencia, al unificar el cuerpo y la mente en el cerebro humano, las encargadas de resolver la gran división ontogénica planteada por Descartes.

Este libro responde de una manera particularmente especial a un nuevo reto. Lo anterior descubre uno de los aspectos más importantes de este libro: el posicionamiento central y humanista del paciente neurológico por encima de los avances tecnológicos y del uso exagerado de métodos diagnósticos. Los autores entendieron a la perfección que el primer y más importante aspecto de la neuro-

logía clínica es el contacto con el paciente. Lo anterior se refleja en uno de los capítulos iniciales del libro dedicado al estudio del examen neurológico y a la inclusión de un DVD con una descripción práctica y minuciosa del examen del paciente neurológico. Este es un enfoque humanista, único en este libro de neurología, que el lector irá descubriendo a lo largo de los diferentes capítulos, como el del Neuroética y el de Neurología del comportamiento.

Este libro no asume ningún conocimiento previo por parte del lector, lo cual constituye una gran ventaja para el estudiante de neurología, el neurólogo en entrenamiento, y el médico de otras especialidades. De una manera consistente, la primera parte de cada capítulo revisa los conceptos fisiopatológicos básicos de cada enfermedad, a lo cual sigue una revisión detallada de las características clínicas y de los esquemas de tratamiento más aceptados en el momento. La gran mayoría de conceptos están respaldados por referencias bibliográficas, lo cual le confiere a esta obra una objetividad ausente en muchos otros libros basados únicamente en la experiencia clínica de sus autores.

El primer capítulo está dedicado al estudio de conceptos básicos de neurociencia necesarios para un entendimiento global de las diferentes patologías neurológicas. Es un capítulo fácil de leer, en el cual se hace una integración permanente entre las ciencias básicas y la práctica clínica. Otra de las razones fundamentales, por las cuales esta obra debe ocupar un lugar privilegiado en la librería de los estudiantes, médicos practicantes y de todo aquel quien quiera estudiar el sistema nervioso, es la introducción del capítulo de Neuroética. A diferencia de otros especialistas, el neurólogo clínico se enfrenta día a día con retos éticos relacionados con la calidad de vida y el derecho a morir dignamente de sus pacientes. Este es un desafío particular para el neurólogo clínico moderno, quien desafortunadamente tiene que tomar estas decisiones en un ambiente cultural mancillado por la pereza moral e intelectual del subjetivismo posmodernista. Por eso es un gran alivio tener acceso a un capítulo que presente de manera objetiva y razonable los principios éticos básicos que deben guiar

las decisiones más difíciles de la práctica clínica. Este, sin lugar a duda, constituye una de las ventajas más importantes de esta obra.

Uno de los aspectos más interesantes de este libro es que tiene la implicación obvia de proveer a los lectores de habla hispana con un recurso de primera clase para el estudio de la neurología clínica. Sin embargo, una implicación más profunda es que el castellano ya no es solamente el idioma de la poesía y la novela de los grandes autores ibéricos y latinoamericanos, sino también es el lenguaje de la ciencia y de la neurología. En este punto no debemos olvidar que muchos de los grandes avances en la neurociencia han sido realizados y comunicados en Español, entre los cuales uno de los ejemplos más relevantes es el de Santiago Ramon y Cajal, quien en 1906 describió por primera vez a las neuronas como las “mariposas del alma”. Al revisar las nacionalidades de los autores que participan en esta obra se entiende con facilidad que la neurología moderna no tiene bandera ni idioma único. De acuerdo con lo anterior, esta obra colombiana reúne la experiencia y conocimiento de neurólogos y neurocientíficos de Latinoamérica y EUA.

Estoy particularmente impresionado por la inclusión en el sitio web de la editorial El Manual Moderno de un miniatlas de neuropatología. Desafortunadamente muchos programas de entrenamiento en neurología han abandonado el estudio de la neuropatología como parte del entrenamiento del neurólogo clínico. Igualmente, la existencia de una sección de autoevaluación, con preguntas de escogencia múltiple y casos clínicos de cada capítulo constituyen una herramienta invaluable para el estudio de la neurología.

En resumen, esta es una obra de neurología que toma ventaja no solamente de la experiencia de un distinguido grupo de neurólogos, sino también de la tecnología moderna (este libro cuenta con un apoyo en el Internet), lo cual hace de esta obra un elemento indispensable en las librerías públicas y privadas de neurología en el mundo. Quiero felicitar a los doctores Toro y Yepes por producir este valioso recurso para los estudiantes de todos los niveles, y agradecer a sus familias y colaboradores por respaldarlos en este increíble esfuerzo académico.

Jonathan D. Glass, MD
Profesor de Neurología
Emory University
Atlanta, GA,
EUA

Desde hace muchos años el hombre ha descubierto que el entendimiento del ser humano y de su naturaleza está intrínsecamente ligado al conocimiento de la estructura y función del sistema nervioso. Esto ha sido importante en los últimos años, pues el avance vertiginoso de la ciencia y la tecnología ha permitido una exploración de la fisiología y patología del cerebro más allá de límites insospechados hasta hace poco tiempo. Este proceso tiene un gran impacto en la práctica de la medicina, particularmente de aquellas especialidades comprometidas con el estudio del cerebro y de la mente, y con el diagnóstico y tratamiento de sus disfunciones.

Por lo anterior, la neurología es una disciplina que nos entusiasma y permite crear un reto intelectual para quien la estudia y ejerce. También redefine el papel del neurólogo clínico en conjunto con un desarrollo holístico del conocimiento humano.

El neurólogo del siglo XXI, en contraste con el de épocas anteriores, ha entendido que su trabajo no se limita al diagnóstico de enfermedades intratables, a menudo distinguidas con epónimos esotéricos, difíciles de recordar. El neurólogo moderno ha aceptado el reto de la concepción consiliente del mundo y del conocimiento, lo cual ha hecho de él un neurocientífico en potencia, con un entendimiento profundo de las bases genéticas y moleculares del desarrollo, funcionamiento y patología del sistema nervioso. Este neurólogo también ha abandonado la desafortunada concepción mecanicista y reduccionista del ser humano prevalente en el pasado y en su lugar ha entendido que el individuo es el resultado único e irreplicable de reglas epigenéticas generadas por la interacción entre sus genes y el ambiente.

Los avances tecnológicos del último siglo no sólo han aumentado la expectativa de vida del ser humano, sino también en el número de personas con enfermedades neurológicas incapacitantes. Lo anterior genera retos éticos, hasta el momento desconocidos en la medicina, y con ello la necesidad de un conocimiento de los principios básicos de neuroética. El neurólogo tiene a su disposición un número creciente de métodos diagnósticos, lo cual le ha permitido el estudio cada vez más exacto y minucioso de las diferentes entidades neuropatológicas. También, el uso indiscriminado e irresponsable de estos recursos técnicos ha resultado con gran frecuencia en una práctica costosa e impersonal de la neurología clínica.

El objetivo fundamental de esta obra es proveer al médico las herramientas necesarias para la práctica de la neurología moderna. Para el desarrollo de esta segunda edición hemos invitado a nuevos colaboradores, introducido nuevos capítulos y varios recursos didácticos, los cuales permitirán al médico tener una aproximación amable y actualizada a los aspectos más importantes de la neurología clínica. Hemos decidido comenzar esta obra con un capítulo dedicado al análisis de los conceptos fundamentales de neurociencia, necesarios para el estudio de las patologías que se describen más adelante. Los autores entendemos que la anamnesis y el examen neurológico son la base fundamental e insustituible de una aproximación exitosa al paciente con una enfermedad del sistema nervioso. Somos enfáticos en considerar que la base fundamental para el diagnóstico y tratamiento exitosos del paciente neurológico no es el uso indiscriminado de las ayudas diagnósticas disponibles en la actualidad, sino por el contrario un interrogatorio, observación y examen clínico cuidadosos, los cuales son posibles sólo si se le dedica el tiempo necesario a cada paciente. Por ello, en esta obra dedicamos un capítulo al estudio del examen neurológico, acompañado por un DVD en el cual presentamos de manera práctica los aspectos más importantes de la valoración clínica del paciente neurológico. Un aspecto importante es la incorporación de un capítulo dedicado al análisis de los principios de la neuroética y de su aplicación a situaciones especiales tales como la muerte cerebral, los estados vegetativos y el estado de conciencia mínima.

Esta obra está dirigida al estudiante de neurología de pre y posgrado, a neurólogos, y a médicos de otras especialidades que tengan contacto con pacientes neurológicos. A través de los 34 capítulos de este libro se analizan los aspectos clínicos y terapéuticos más importantes de la neurología clínica, los cuales se estudian a la luz de conceptos básicos de neurociencia, lo cual esperamos le permita al lector obtener un conocimiento integral de cada patología que redunde en beneficio del paciente neurológico. Cada capítulo incluye algoritmos para el diagnóstico y tratamiento de las diferentes entidades neurológicas fácilmente asimilables por estudiantes y médicos de cualquier especialidad. Es importante anotar que muchos de estos esquemas de tratamiento están fundamentados en las guías basadas en la evidencia disponibles hasta el momento, las cuales, al igual que

la gran mayoría del contenido teórico de este libro, están respaldadas por referencias bibliográficas citadas al texto, esto permite al lector profundizar en el conocimiento de cada tópico si así lo prefiere. Dentro de la obra está la posibilidad de realizar un autoexamen del conocimiento de cada tópico estudiado. Para ello, hemos incorporado en la versión digital, publicada en Internet, una autoevaluación de cada capítulo que incluye casos clínicos representativos y un miniatlas de patología que constituye un complemento excepcional para el contenido teórico de la obra.

Para lograr estos objetivos hemos contado con la colaboración invaluable de un distinguido grupo de neurólogos, neurorradiólogos y neurocientíficos de Colombia

y de otros países de América, con quienes estamos profundamente agradecidos, al igual que con la Editorial El Manual Moderno por la edición de este libro, y con los dibujantes que participaron en su diseño. Estamos en particular agradecidos con Daniel Ronderos, quien generosamente contribuyó con el diseño de la portada de esta obra. Finalmente, queremos reconocer de manera especial el apoyo de nuestras familias, quienes nos han brindado su soporte y entendimiento en las largas horas de trabajo que esta obra ha implicado. Esperamos que este tratado contribuya a la formación del neurólogo del siglo XXI y el esfuerzo redunde en beneficio del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con patologías neurológicas.

Los autores

Dedicatoria

Dedico esta obra a mi esposa Yolanda y a mis hijos Juan Pablo y Nicolás.

Jaime Toro Gómez

A mis padres, Hildebrando e Inés, por no interrumpir mis sueños en sus noches de desvelo y preocupación. De ellos he recibido el regalo del amor incondicional.

A mi hijo, Manuel Andrés, quien no debe interrumpir sus sueños en mis noches de desvelo y preocupación. Él ha iluminado mi vida con una nueva ilusión.

Manuel Yepes Sanz

Fundamentos de neurociencias para el neurólogo clínico

Manuel Yepes Sanz, John Mario González, Luis Felipe Orozco-Cabal

INTRODUCCIÓN

La neurociencia se encarga del estudio de la anatomía, función e integración de los diferentes componentes del sistema nervioso. Hasta épocas recientes, el diagnóstico del paciente con enfermedades neurológicas se basó de manera exclusiva en el reconocimiento de un conjunto de síntomas y signos considerados como característicos de cada entidad. Esto ocasionó acumulación de un grupo de diagnósticos exactos, muchas veces cubiertos por un epónimo, pero pocas veces con una aproximación terapéutica efectiva. En contraste, en los últimos años se ha observado una tendencia progresiva a explicar las enfermedades neurológicas en términos de alteraciones en la estructura, la composición y el funcionamiento del sistema nervioso, lo cual ha llevado a un mejor entendimiento del paciente neurológico y a una aproximación mucho más efectiva desde el punto de vista terapéutico. Por lo anterior, se deduce que la brecha entre el neurólogo clínico y el neurocientífico se está acortando de manera progresiva, hasta el punto que en el futuro, el neurólogo clínico también deberá ser un neurocientífico en potencia, y la relevancia del neurocientífico dependerá de su entendimiento de las necesidades de la práctica clínica. Por tanto, el conocimiento de las bases neurocientíficas del sistema nervioso es imprescindible para el entrenamiento del neurólogo clínico. A esto debe añadirse un análisis cuidadoso de las bases filosóficas del pensamiento científico y del estudio de la naturaleza humana, así como del comportamiento del individuo desde el punto de vista de la neurociencia. De la sumatoria de todo lo anterior resulta el neurólogo del siglo XXI. En este capítulo se discutirán conceptos fundamentales de neurociencias que los autores consideran esenciales para el entendimiento de las enfermedades neurológicas que se discutirán más adelante en esta obra. En la primera parte se analizarán las características más relevantes de los elementos celulares del sistema nervioso, seguido en la segunda parte por un análisis de la estructura y funcionamiento de la

unidad neurovascular y la barrera hematoencefálica. En la tercera sección del capítulo se estudiarán los factores más importantes de la excitabilidad de la membrana neuronal y de los potenciales de acción; seguidos en la cuarta parte, por un estudio de los neurotransmisores y de sus receptores. En la quinta parte se considerarán en detalle los elementos más importantes de la respuesta inmunitaria en el sistema nervioso, en tanto que en la última parte se analizarán los eventos bioquímicos y moleculares del proceso de memoria y aprendizaje.

COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA NERVIOSO

La labor fundamental del sistema nervioso es procesar y transmitir la información necesaria para generar un repertorio de comportamientos adaptativos que favorezca el éxito biológico de los organismos. Esta labor se encuentra mediada por sus constituyentes celulares principales: las neuronas y la neuroglia.

NEURONAS

Las neuronas constituyen el elemento funcional del sistema nervioso por excelencia, ya que tienen la capacidad para transmitir información por medio de potenciales eléctricos transmembrana (bioelectricidad) y señales químicas. Adicionalmente, las neuronas han desarrollado adaptaciones estructurales (prolongaciones citoplasmáticas y especializaciones funcionales) que les permite establecer numerosas conexiones funcionales (sinapsis) con otros constituyentes celulares del sistema nervioso (principalmente otras neuronas), conformando redes intrincadas de transmisión de información.

Las neuronas se derivan de células neuroectodérmicas del tubo neural a través de procesos celulares definidos

que incluyen la proliferación de precursores neurales, migración de los neuroblastos, cese de la migración celular y diferenciación neural. La proliferación de precursores neurales es una consecuencia de divisiones celulares simétricas y asimétricas múltiples de las células neuroectodérmicas en la zona ventricular del tubo neural. Durante las divisiones simétricas, cada célula neuroectodérmica se divide a lo largo del eje vertical del tubo neural, entre la zona ventricular y marginal, dando origen a dos células precursoras idénticas. El proceso de división celular asimétrica, en cambio, sucede a lo largo del eje horizontal de la pared del tubo neural, dando origen a una célula madre que puede reiniciar el ciclo de división celular y un neuroblasto posmitótico que de manera eventual migra a las diferentes porciones del sistema nervioso para luego diferenciarse. El proceso de migración de los neuroblastos posmitóticos se facilita por extensiones neurogliales, dispuestas de manera radial en la pared del tubo neural, y por una compleja maquinaria molecular que involucra moléculas de adhesión y señales tróficas. Alteraciones en los genes que regulan los procesos de proliferación, migración, cese y diferenciación de los pre-

cursores neurales pueden llevar a malformaciones en el sistema nervioso que generalmente afectan la corteza cerebral, caso en el cual pueden acompañarse de retraso en el desarrollo psicomotor, retardo mental y epilepsia. Entre estas patologías se encuentran la microcefalia, las heterotopias periventriculares y la lisencefalia (desaparición de circunvoluciones y surcos de la corteza cerebral). De manera adicional, existe evidencia que trastornos del desarrollo del sistema nervioso pueden estar involucrados en diversas patologías psiquiátricas como esquizofrenia y trastorno bipolar (Lian y Sheen, 2006). La amplia diversidad morfológica y funcional de las neuronas ha impedido el desarrollo de un sistema clasificatorio único para estas células. Por lo anterior, múltiples criterios son empleados para la clasificación y tipificación de las neuronas, incluidos las características morfológicas y funcionales específicas, los neurotransmisores propios de cada grupo celular y los patrones de expresión de proteínas celulares intrínsecamente relacionados con su función. Los criterios más comúnmente empleados para la clasificación de las neuronas y las clasificaciones resultantes se encuentran resumidos en el cuadro 1-1.

Cuadro 1-1. Criterios de clasificación de las neuronas y tipos de neuronas

Criterio ¹	Tipos de neuronas
Número de neuritas (prolongaciones citoplasmáticas)	Bipolares: presentan 2 prolongaciones citoplasmáticas que se desprenden del soma. Una de las terminaciones se diferencia en dendritas y la otra en un axón y terminales axónicas en el sistema nervioso central (SNC). Generalmente, estas neuronas tienen una función sensitiva. Ejemplos: neuronas bipolares de la retina
	Seudounipolares: un proceso citoplasmático único se desprende del soma para luego bifurcarse en dos ramas. Una de las ramas se proyecta a la periferia y la otra al SNC. Ambas ramas presentan características estructurales y funcionales típicas de los axones. Ejemplos: neuronas del ganglio de la raíz dorsal
	Unipolares: un solo proceso citoplasmático se desprende del soma. Esta prolongación emite colaterales en su porción media que constituyen las dendritas. Las terminaciones distales de las prolongaciones forman las terminaciones axónicas
Longitud del axón²	Tipo I, Golgi tipo I, principales o de proyección: presentan axones largos y generalmente conforman haces largos en el sistema nervioso
	Tipo II, Golgi tipo II, interneuronas o intrínsecas: poseen axones cortos
Morfología del soma y estructura del árbol dendrítico	Algunos ejemplos son las neuronas piramidales, estrelladas y células en canasta
Conexiones y funciones	Receptores sensitivos: su principal función es servir como transductor de información del medio ambiente al sistema nervioso
	Neuronas aferentes: transmiten información hacia el SNC
	Interneuronas o neuronas locales
	Neuronas eferentes: transmiten información desde el sistema nervioso central hacia la periferia
	Neurosecretoras: sintetizan y secretan factores tróficos o péptidos en respuesta a un estímulo fisiológico
Tipo de neurotransmisor	Las neuronas pueden sintetizar y liberar uno o más neurotransmisores. Bajo este criterio, las neuronas se denominan según su neurotransmisor. Algunos ejemplos son las neuronas colinérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas, entre otras
Patrones de actividad eléctrica	La actividad eléctrica de las neuronas puede ser caracterizada por medio de registros eléctricos extracelulares unitarios e intracelulares. Un subgrupo de neuronas puede exhibir un comportamiento eléctrico espontáneo o dependiente de la actividad similar conformando grupos funcionales
Expresión de proteínas	Generalmente revelado por estudios de inmunocitoquímica que revelan uno o más patrones de expresión génica relacionados con la función. Ejemplos: neuronas que expresan parvalbumina

¹ Una neurona puede tener más de un descriptor.

² La distinción entre neuronas principales e intrínsecas no puede ser rígida ya que algunas neuronas de proyección participan en interacciones locales. No obstante es una clasificación comúnmente utilizada.

Desde el punto de vista morfológico los componentes estructurales de una neurona son el soma o cuerpo celular, las dendritas y los axones (figura 1-1), (Karasek *et al.*, 2004).

Soma o cuerpo celular

El soma está limitado por la membrana celular y contiene un núcleo rodeado de citoplasma y organelos. La membrana celular de las neuronas está constituida por un bicapa lipídica fluida y dinámica que alberga proteínas integrales y periféricas, similar a la membrana de otras células. Las proteínas de la membrana determinan las características funcionales de las neuronas, como la presencia de determinados canales iónicos y receptores, entre otros. La membrana celular de las neuronas tiene

un espesor de 4 a 8 nm y una capacitancia de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. Las neuronas se caracterizan por tener un núcleo central y redondo que varía en diámetro entre 3 a $18 \mu\text{m}$ (media: $10 \mu\text{m}$) según el tamaño total de la neurona. En el interior del núcleo se observan granos finos de cromatina dispersos y un nucléolo prominente.

En el citoplasma se encuentran numerosos organelos dentro de los cuales se destacan el retículo endoplasmático rugoso (sustancia de Nissl), las mitocondrias, los lisosomas, el aparato de Golgi, los cuerpos de inclusión y el citoesqueleto. La sustancia de Nissl está constituida por gránulos densos formado por masas de retículo endoplasmático rugoso, evidentes a través de tinciones con anilinas básicas como violeta de cresilo (tinción de Nissl), azul de toluidina o tioneína (figura 1-2). Los gránulos están presentes en el soma y dendritas de las neuronas de

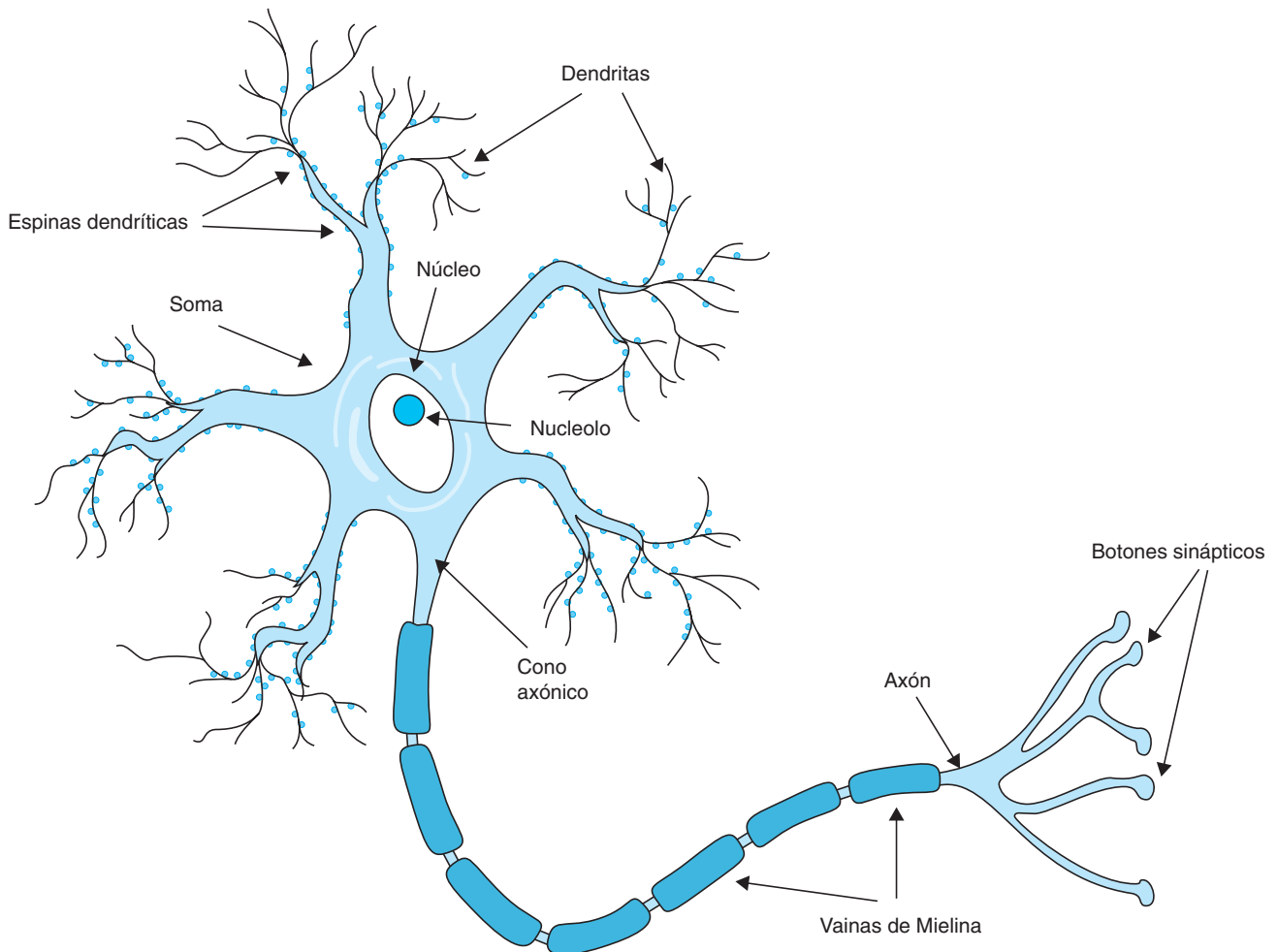


Figura 1-1. Componentes estructurales de una neurona canónica. El soma de las neuronas contiene un núcleo grande y redondo. En su interior es posible distinguir un nucléolo prominente. Alrededor del núcleo se encuentra el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático rugoso (sustancia de Nissl) y otros organelos. Del soma de las neuronas se desprenden numerosas extensiones citoplasmáticas que forman las dendritas y el axón de las neuronas. Las dendritas son estructuras tubulares altamente ramificadas y, en algunas neuronas, contienen pequeñas extensiones digitiformes denominadas espinas. Las espinas son sitios activos de recepción de contactos sinápticos. El axón se despende de una dilatación cuneiforme del cuerpo o soma de la neurona. La porción inicial del axón se denomina cono axónico y es el sitio de iniciación de los potenciales de acción. Los axones pueden estar recubiertos por vainas de mielina. Al finalizar el axón se encuentran finas terminaciones con dilataciones distales denominadas botones sinápticos. Los botones sinápticos contienen la maquinaria molecular necesaria y suficiente para empaquetar, almacenar y liberar los neurotransmisores.

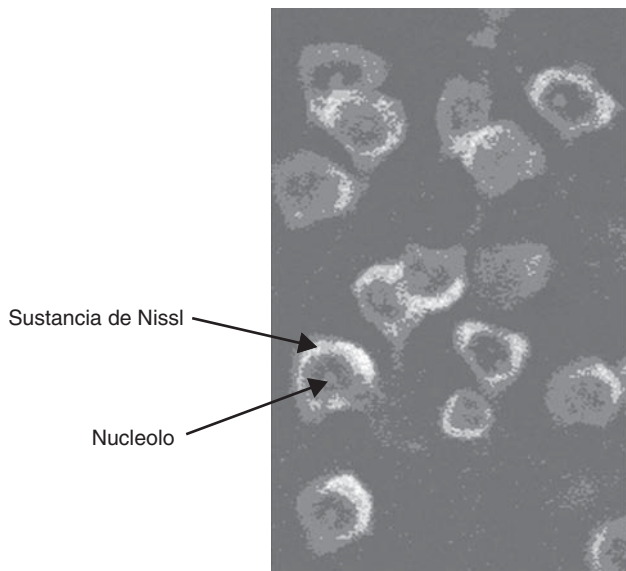


Figura 1-2. Sustancia de Nissl. Fotografía obtenida con microscopía confocal de una neurona piramidal de la capa V de la corteza prefrontal medial de la rata. La sustancia de Nissl ha sido marcada utilizando inmunocitoquímica con anticuerpos fluorescentes. Nótese el nucleolo prominente y la sustancia de Nissl con distribución perinuclear.

mayor tamaño y están ausentes en el cono axónico y en la porción distal de los axones. Estos gránulos son un rasgo característico de las neuronas y, por tanto, se utilizan en estudios histológicos como marcador neuronal. Las mitocondrias se encuentran principalmente en el cuerpo celular, terminaciones axónicas y dendritas. Los lisosomas son vesículas de 0.3 a 0.5 μm de diámetro y se encuentran en gran número en el cuerpo neuronal. El aparato de Golgi es un organelo presente en el soma de las neuronas encargado del procesamiento de proteínas sintetizadas en el retículo endoplasmático. Los cuerpos de inclusión son gránulos citoplasmáticos densos que pueden clasificarse en dos grupos: gránulos de lipofusina y melanina. La lipofusina es un pigmento autofluorescente presente en las neuronas de gran tamaño durante la edad adulta y corresponden a lisosomas con detritos hidrolizados. Se utiliza como un indicador de envejecimiento. La melanina es un pigmento de color oscuro a menudo encontrado en las neuronas de la sustancia negra, *locus ceruleus*, otros grupos neuronales del tallo encefálico y ganglios simpáticos. A diferencia de la lipofusina, los gránulos de melanina aparecen durante el primer año de vida, aumentan en número hasta la pubertad y luego permanecen constantes.

El citoesqueleto de las neuronas está conformado por proteínas fibrilares, comunes a todas las células eucarióticas, que se organizan en cadenas polipeptídicas o protofilamentos y forman una intrincada red de soporte a toda la neurona. Se han descrito tres grandes familias de proteínas que conforman el citoesqueleto: los microtúbulos, los neurofilamentos y los microfilamentos. Los microtúbulos están conformados por subunidades de tubulina, la cual es un heterodímero compuesto por dos subunidades de α -tubulina y β -tubulina, unidas por enla-

ces no covalentes. Cada subunidad contiene una molécula de GTP y puede tener actividad enzimática. Las unidades de tubulina se organizan una encima de la otra con la misma orientación conformando un protofilamento. Trece protofilamentos se organizan en una hélice para conformar un microtúbulo. Por tanto, cada unidad de tubulina presenta puntos de unión que se repiten a todo lo largo del microtúbulo conformando diversos ejes en el plano longitudinal y horizontal. Longitudinalmente, una subunidad β se une a una subunidad α por encima de ésta, mediante enlaces no covalentes. De manera horizontal, subunidades del mismo tipo interactúan por enlaces de menor energía. Esta organización arquitectónica confiere estabilidad estructural y energética al microtúbulo y define su polaridad: extremo positivo y negativo. Cada extremo se polimeriza a una velocidad distinta: el extremo positivo se polimeriza mucho más rápido que el extremo negativo. El proceso de polimerización puede ser manipulado mediante fármacos. Por ejemplo, la colchicina es un medicamento antimitótico que se une a las unidades de tubulina y evita su polimerización. De manera contraria, el taxol se une a los microtúbulos y aumenta su polimerización. Otros medicamentos con efectos específicos sobre los microtúbulos son la vinblastina y el nocodazol. La orientación de los microtúbulos no es igual en axones y dendritas. En los axones todos los microtúbulos están orientados de la misma manera; es decir, con su extremo positivo hacia el extremo distal del axón. Por el contrario, en las dendritas, aproximadamente 50% de los microtúbulos tienen su polo positivo hacia la porción distal de la dendrita y el porcentaje restante están orientados hacia el soma. La orientación diferencial de los microtúbulos parece ser la causante de la distribución diferencial de organelos entre axones y dendritas (p. ej., la ausencia de ribosomas en el axón). Algunas proteínas se encuentran asociadas a los microtúbulos y de esta manera pueden modificar el proceso de polimerización. Éste es el caso de la proteína MAP-2 que se encuentra de forma preferencial en el soma y dendritas de las neuronas, mientras que las proteínas Tau y MAP-3 están presentes en los axones. En contraste, la proteína MAP-1 es más común en las dendritas de las células de Purkinje adultas. Además de lo anterior, algunas de estas proteínas actúan como motores moleculares esenciales en el proceso de transporte axonal.

Los neurofilamentos pertenecen a la familia de los filamentos intermedios o citoqueratinas. Son filamentos largos de 10 nm de diámetro y son los componentes fibrilares más frecuentes en los axones de las neuronas (3 a 10 veces más comunes que los microtúbulos). En las neuronas se encuentran tres tipos de neurofilamentos (NF): NF-L, NF-M y NF-H los cuales forman heteropolímeros compuestos por estas unidades. Específicamente, los NF-H tienen dominios C-terminales largos que se conectan con otros neurofilamentos formando arreglos lineales entretejidos extremadamente resistentes al estrés mecánico. La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad asociada a alteraciones en la polimerización y subsiguiente acumulación de neurofilamentos en el soma y axón de las motoneuronas. Su acumulación alte-

ra el transporte axonal y lleva a degeneración axonal, que produce debilidad muscular y atrofia. Otras enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, se caracterizan por una profunda desorganización de los neurofilamentos con la formación de ovillos neurofibrilares. No obstante, aún no es claro si la presencia de los ovillos es específica de la enfermedad y si tiene un efecto directo sobre sus manifestaciones (Terwel *et al.*, 2002; Boillee *et al.*, 2006). Los microfilamentos tienen un diámetro aproximado de 5 a 8 nm. Se encuentran compuestos por dos cadenas de proteínas globulares de actina organizadas en hélice asociada a proteínas de sostén como la EF-1, la fimbrina y la filamina, entre otras. Las actina β y actina γ son las isoformas predominantes en las neuronas. Como en otras células, la reorganización de los filamentos de actina es un proceso crítico en la remodelación de la forma de la neurona. Algunos medicamentos con actividad específica sobre los protofilamentos de actina son faloidina y citocalasina.

Dendritas

Las dendritas son estructuras tubulares más cortas y gruesas que los axones que emergen del soma o de la porción inicial del axón en algunas neuronas. Las dendritas son uno de los componentes fundamentales de las sinapsis y constituyen procesos citoplasmáticos complejos y altamente ramificados que conforman verdaderos árboles dendríticos. Las dendritas son sitios críticos de integración de contactos sinápticos. Por tanto, su extensa ramificación aumenta el área de superficie de la neurona disponible para recibir contactos sinápticos y aumenta la capacidad de procesamiento de información de los circuitos neuronales. La evidencia indica que los factores principales que determinan los procesos de integración de la información en los árboles dendríticos de las neuronas son la arquitectura de las dendritas, la distribución de los contactos sinápticos y las propiedades activas y pasivas de la membrana. Estos factores hacen que la dendrita funcione como una serie de compartimentos eléctricos independientes para la integración de la información entrante. Las dendritas de algunas neuronas presentan proyecciones digitiformes de 1 a 2 μm de alto y 0.1 μm de diámetro en su cuello, denominadas espinas dendríticas, las cuales son la unidad funcional más pequeña del árbol dendrítico. Las espinas dendríticas son estructuras especializadas en la recepción de información sináptica. Se calcula que 79% de todas las sinapsis excitatorias y 31% de las sinapsis inhibitorias del sistema nervioso central se realizan sobre una espina dendrítica. Adicionalmente, 15% de todas las espinas reciben inervación tanto excitatoria como inhibitoria. Proteínas específicas en la membrana plasmática de la espina le permiten actuar como elemento receptor de información sináptica. Las espinas son especialmente comunes en las neuronas de la corteza cerebral, ganglios basales y la corteza cerebelosa. Diversos estudios indican que las espinas son estructuras dinámicas dependientes de la actividad sináptica. De hecho se ha propuesto que las variaciones en su forma y tamaño producidas por la actividad sináptica contribu-

yen de manera significativa a los procesos de plasticidad a largo plazo de las neuronas y circuitos neuronales. A pesar de su papel en la recepción y transmisión de información entrante, algunos estudios demuestran que las dendritas también tienen la capacidad de transmitir información saliente en algunas neuronas (Hering y Sheng, 2001).

Axones

Los axones son proyecciones citoplasmáticas delgadas y de extensión variable, de hasta 1 m de longitud, las cuales actúan principalmente como el elemento transmisor de información saliente de las neuronas. Los axones tienen una serie de especializaciones funcionalmente importantes como el cono axónico, la capa de mielina y los botones o terminaciones axónicas. El axón se origina de una dilatación cuneiforme del soma neuronal denominado cono axónico. El cono se caracteriza por la ausencia de sustancia de Nissl y la disminución gradual o total ausencia de ribosomas. La membrana del cono tiene una alta densidad de canales de Na^+ dependientes de voltaje y por ello sirve de sitio de iniciación del potencial de acción (Clark *et al.*, 2005). Luego del cono axónico, sigue el cuerpo del axón. Los axones con diámetros mayores a 1 μm en los vertebrados están cubiertos por capas de mielina separadas entre sí por áreas del cuerpo del axón desnudas de aproximadamente 1 μm de envergadura, denominados nodos de Ranvier (figura 1-3). Las regiones del axón cubiertas por las capas de mielina se denominan internodos. Un corte transversal del internodo revela numerosas capas concéntricas de membrana plasmática alrededor de los axones. Estas capas de membrana plasmática provienen de los oligodendrocitos y de las células de Schwann en el sistema nervioso central y periférico, respectivamente, que envuelven el axón formando una capa lipídica que lo aísla del líquido extracelular circundante. Este aislamiento impide el flujo de corrientes iónicas en la región del internodo, y por tanto, aumenta la resistencia eléctrica de la membrana plasmática del axón. Adicionalmente, la mielina actúa como un capacitor en serie, disminuyendo la capacitancia total de la membrana. El gran aumento de la resistencia y la leve disminución de la capacitancia contribuyen a disminuir la constante de tiempo (τ) y a aumentar la constante de espacio del axón (λ), produciendo una facilitación neta de la velocidad de conducción. En otros términos, la presencia de las capas de mielina hace que las corrientes transmembrana sólo puedan originarse en el nodo de Ranvier (conducción saltatoria de los impulsos nerviosos), produciendo un aumento neto de la velocidad de conducción a lo largo del axón (Poliak y Peles, 2003). En estudios de microscopía electrónica se han observado pequeñas dilataciones terminales localizadas hacia el final del cuerpo del axón denominadas botones sinápticos (figura 1-4). Éstas son especializaciones funcionales de las terminales axónicas que cuentan con la maquinaria necesaria para el empaquetamiento, almacenamiento, liberación e inactivación de neurotransmisores y neuromoduladores. Estos botones, son uno de los elementos

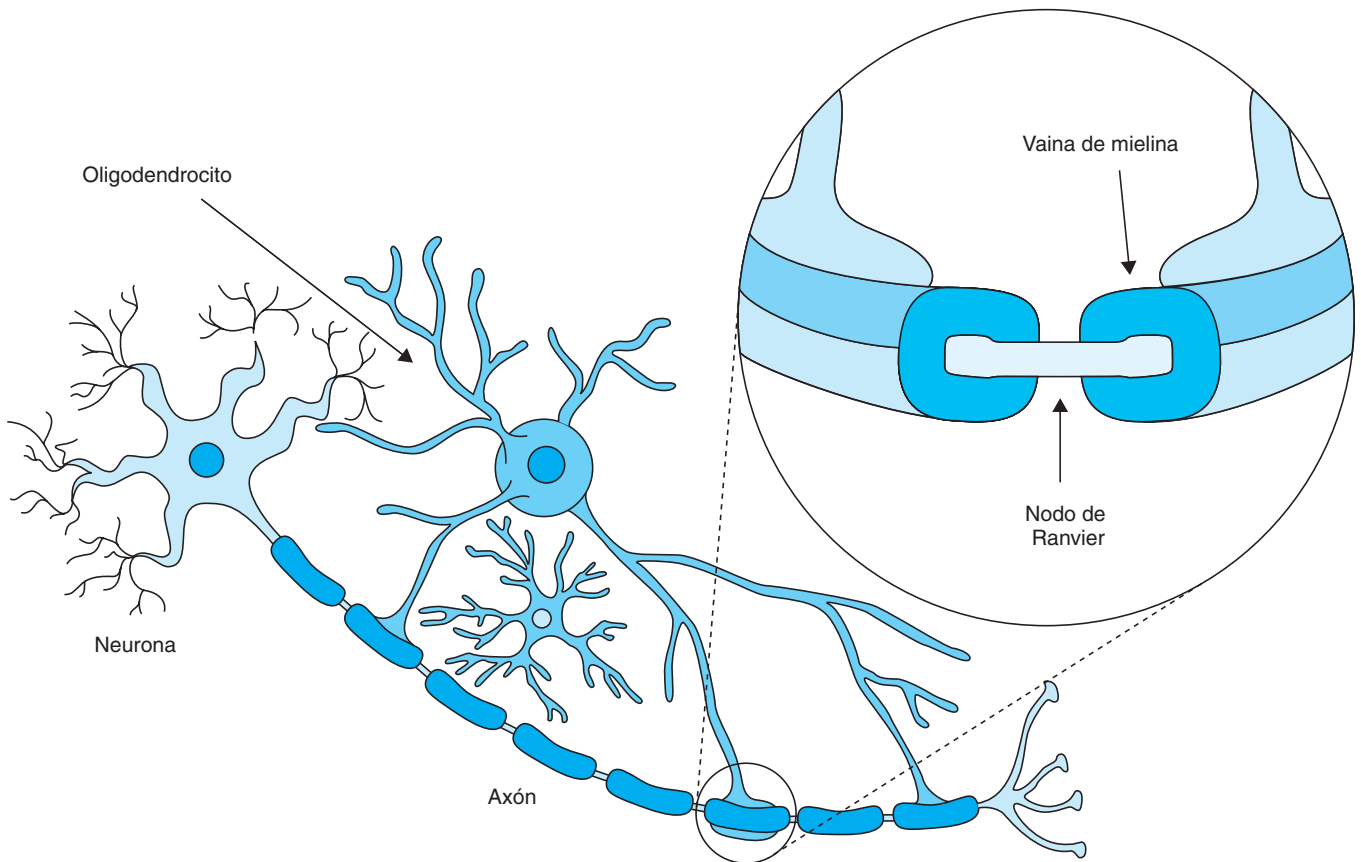


Figura 1-3. Mielina y vainas de mielina. Las vainas de mielina alrededor de los axones están conformadas por extensiones citoplasmáticas de oligodendrocitos (en el SNC) y células de Schwann (en el sistema nervioso periférico) envueltas alrededor de los axones. Durante el proceso de envoltura, el citoplasma de las extensiones provenientes de la neuroglia se redistribuye, dejando tan solo su membrana plasmática y las proteínas asociadas. Esta envoltura forma un sello eléctrico alrededor del axón, lo que disminuye las corrientes de fuga y produce una disminución neta de la capacitancia de la membrana en el segmento envuelto o internodo. Las vainas de mielina contribuyen a la propagación "saltatoria" del potencial de acción a lo largo del axón.

funcionales de la sinapsis química en el sistema nervioso y son entidades dinámicas dedicadas a la transmisión y modulación de la información.

La conservación de la estructura y función de las neuronas implica la síntesis y traslado constante de proteínas, nutrientes y organelos a lo largo de la célula. Numerosos estudios han demostrado que la síntesis de proteínas sucede principalmente en el soma de las neuronas y en menor grado en las dendritas. Sin embargo, en los axones no existe una gran síntesis de proteínas, razón por la cual las neuronas han desarrollado un intrincado sistema de transporte axonal de proteínas, nutrientes y organelos para conservar su estructura y función. Se han descrito dos formas principales de transporte axonal: transporte axonal rápido que puede ser anterógrado o retrógrado, y transporte axonal lento. El transporte axonal rápido anterógrado se dirige hacia las terminaciones axonales a una velocidad de 200 a 400 mm por día. En él se transportan vesículas con proteínas y lípidos de membrana, neuropéptidos, enzimas, mitocondrias y otros organelos. Está mediado por proteínas que actúan como

motores dependientes de ATP e incluyen las quinesinas y proteínas asociadas a los microtúbulos. El transporte axonal rápido retrógrado se dirige hacia el soma y es considerablemente más lento que el transporte rápido anterógrado, a una velocidad aproximada de 70 a 120 mm por día. Por este medio se transporta material más voluminoso como membranas vesiculares para degradación, factores tróficos, toxinas (p. ej., toxina tetánica) y virus (p. ej., herpes, rabia, polio y VIH). Este tipo de transporte se encuentra mediado por otro grupo de proteínas denominadas dineínas y por la proteína asociada a los microtúbulos MAP-1C. Adicionalmente, existe otro sistema de transporte anterógrado lento (0.2 a 8 mm por día) que auxilia el transporte de neurofilamentos, microtúbulos, complejos de clatrina y otros complejos proteínicos. Existe evidencia que indica que este sistema de transporte determina la tasa de crecimiento de los axones durante el proceso de regeneración axonal (Hirokawa y Takemura, 2004; Hirokawa y Takemura, 2005; Chevalier-Larsen y Holzbaur, 2006).

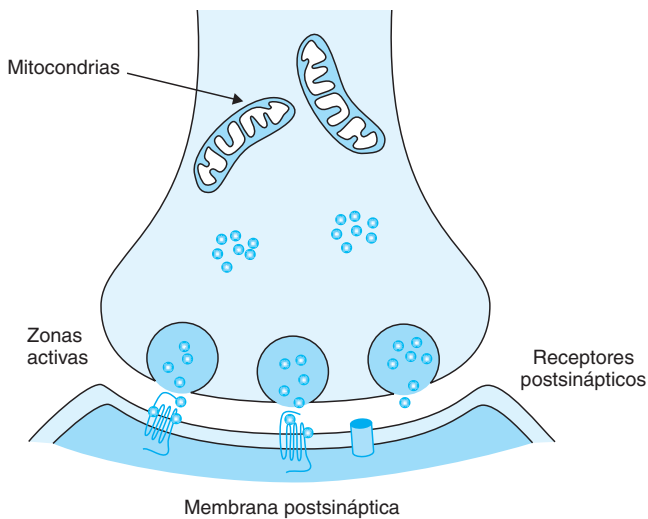


Figura 1-4. Botón sináptico. El botón sináptico es la porción más distal de los axones. Contiene la maquinaria molecular necesaria y suficiente para el almacenamiento y liberación de neurotransmisores. Diagrama de una sinapsis donde se describen un botón presináptico, mitocondrias, vesículas con neurotransmisores y un material electrodenso en la porción citoplasmática de la membrana del contacto sináptico o axolema. Este material electrodenso denominado zonas activas, está formado por canales de Ca^{2+} y otras proteínas necesarias para la liberación de neurotransmisores.

NEUROGLIA

La neuroglia es el grupo de células más abundantes del sistema nervioso central (SNC); en conjunto con las neuronas y sus prolongaciones conforman una compleja red de interacciones celulares necesarias para el adecuado funcionamiento del tejido nervioso. Estas células fueron descritas en la mitad del siglo XIX por el patólogo alemán Rudolf Virchow y su caracterización fue complementada decenios más tarde por los histólogos españoles Santiago Ramón y Cajal, y Pío del Río Hortega. Inicialmente se describió como el tejido que da soporte físico a las neuronas; sin embargo, este concepto ha cambiado ya que se ha demostrado su participación en otros eventos en el SNC tales como inmunidad, protección, tropismo, metabolismo, desarrollo y migración neuronal e inclusive en conducción neuronal. La relación entre el número de neuronas y la neuroglia varía entre las diferentes especies, siendo mayor en humanos con una relación de 1:10, lo que sugiere un papel evolutivo de estas células en el desarrollo del SNC. La clasificación de la neuroglia se basa en su morfología, función y localización. De acuerdo con lo anterior, en el SNC se encuentra la macroglia (conformada por los astrocitos y los oligodendrocitos), la microglia, las células ependimarias (incluidos los tanicitos) y las células de Müller, consideradas como la neuroglia de la retina humana. En el sistema nervioso periférico (SNP) se encuentran las células de Schwann y las células satélite (Jessen, 2004). Las poblaciones celulares compo-

nentes de la neuroglia tienen un origen neuroectodérmico con excepción de la microglia que se deriva del mesodermo. Actualmente se considera que existen variaciones funcionales dentro de cada población dependiendo de la localización anatómica.

Astroцитos

Los astrocitos son las células más abundantes del SNC. Una de las características fundamentales de estas células es la presencia de prolongaciones citoplasmáticas con aspecto de estrellas o "astros" de donde deriva su nombre. De acuerdo con su morfología y ubicación, los astrocitos han sido clasificados en dos grupos: protoplasmáticos y fibrosos. Los astrocitos protoplasmáticos (tipo 1) presentan múltiples prolongaciones del citoplasma cortas y gruesas y se encuentran principalmente en la sustancia gris. Los astrocitos fibrosos (tipo 2) tienen menos prolongaciones citoplasmáticas y éstas son más largas y delgadas; se encuentran con mayor frecuencia en la sustancia blanca. Los astrocitos maduros se identifican por la presencia de la proteína ácida fibrilar de la glia (GFAP). Ésta es una proteína citoplasmática que forma parte de los filamentos intermedios. Mutaciones en el gen de esta proteína se han relacionado con la enfermedad de Alexander en la cual se encuentra un aumento en el número de astrocitos y en su reactividad (gliosis). Las prolongaciones citoplasmáticas de los astrocitos pueden ser identificadas por la presencia de acuaporina 4 (AQP-4). Anticuerpos contra AQP-4 de los astrocitos han sido implicados recientemente en la patogénesis de la neuromielitis óptica. Algunas de las funciones de los astrocitos son: a) soporte físico de las neuronas y vasos sanguíneos "*glia limitans*"; b) participación en la formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica; c) formación y remodelación de la sinapsis a través de la producción de sustancias como la trombospondina; d) aislamiento de la superficie neuronal mediante contacto de sus prolongaciones con las neuronas y dendritas; e) producción de factores tróficos neuronales como el factor de crecimiento neuronal (NGF), el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) y el factor de crecimiento cerebral (BDGF); f) cicatrización y reparación del tejido nervioso, en el cual los astrocitos proliferan y aumentan su reactividad en un fenómeno conocido como cicatrización glial o gliosis; g) regulación de la concentración de K^+ extracelular; h) regulación de las concentraciones de neurotransmisores en la hendidura sináptica; i) respuesta inmunitaria (fagocitosis y presentación de antígenos); y j) protección de las células al estrés oxidativo mediante la producción de glutatión. Tres de estas funciones (regulación de los niveles del K^+ , glutamato y amonio), identifican a los astrocitos como células encargadas de desintoxicar el SNC. Los astrocitos actúan como bombas protónicas en la regulación del potasio extracelular. Durante la actividad nerviosa, el K^+ difunde al espacio extracelular y tiene un efecto sobre la excitabilidad de las neuronas adyacentes. Adicionalmente, la liberación del K^+ por parte de los astrocitos perivasculares participa en la regulación del flujo sanguíneo cerebral.

Por otra parte, los astrocitos desempeñan un papel importante en el control de las concentraciones de neurotransmisores en la hendidura sináptica por medio de transportadores de alta afinidad en su membrana. De éstos, los más conocidos son la familia de transportadores para glutamato. La remoción del glutamato de la hendidura sináptica es importante ya que la activación sostenida de sus receptores (NMDA) está asociada con la inducción de citotoxicidad. Además, los astrocitos aportan glutamina a las neuronas, derivada de la conversión mediada por glutamina sintetasa del glutamato captado de la hendidura sináptica por los transportadores. La glutamina es captada por las neuronas y desaminada a glutamato que luego es empaquetado en vesículas y liberado en las sinapsis excitatorias. Finalmente, la estimulación neuronal puede inducir un aumento del calcio intracelular en los astrocitos y activar señales de liberación de glutamato que conlleva un aumento de la captación de glucosa por los astrocitos y producción de lactato que es liberado a las neuronas adyacentes como fuente de energía (Abbott *et al.*, 2006). Una representación esquemática de la neuroglia y sus interacciones en el SNC se encuentra en la figura 1-5.

Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos tienen un soma poligonal o esférico con un citoplasma que emite unas pocas aunque extensas prolongaciones. Estas células se encargan de la producción y mantenimiento de la mielina en el SNC. Los precursores de los oligodendrocitos (POC) se originan en el neuroectodermo durante el desarrollo del SNC desde donde migran hasta la zona subventricular del cerebro. Estos POC pueden migrar y entrar en contacto con axones en respuesta al estímulo neuronal y en cooperación con factores de crecimiento como la neuroregulina 1 (NRG-1) y otros factores adicionales producidos por astrocitos y neuronas, iniciando así los procesos de mielinización de los axones durante la vida posnatal. Los oligodendrocitos son células en estado de reposo pero con una alta actividad en la producción y el transporte de los lípidos y proteínas componentes de la mielina. Los oligodendrocitos emiten extensiones del citoplasma que rodean los axones formando las capas donde se ubica la mielina (Jessen, 2004). La mielina está compuesta en 70% por lípidos, siendo los más abundantes los glucoesfingolípidos y entre

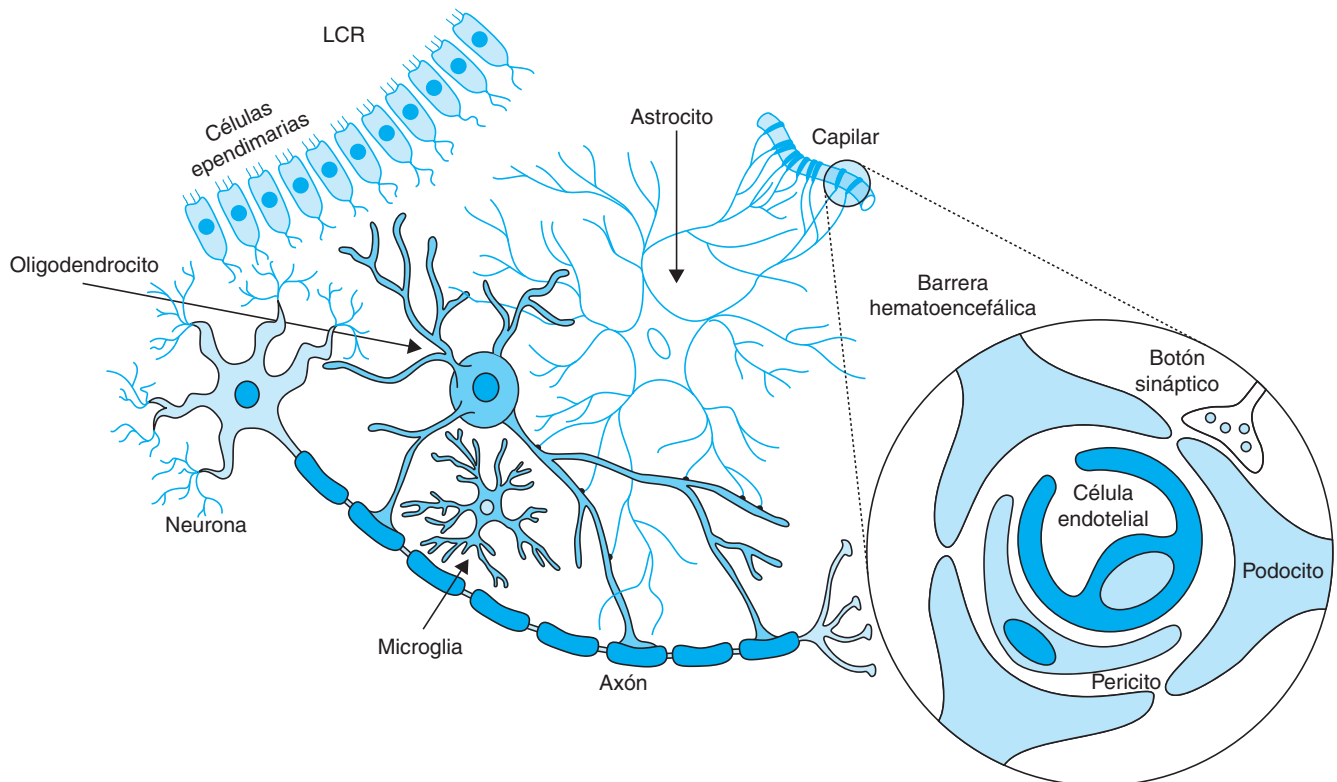


Figura 1-5. Esquema que representa de forma general las interacciones entre la neuroglia con las neuronas en el sistema nervioso central. Los oligodendrocitos extienden sus prolongaciones citoplasmáticas para cubrir los axones formando las capas de mielina. Los astrocitos presentan numerosas prolongaciones que hacen contacto con el cuerpo neuronal y los axones, oligodendrocitos y otros astrocitos. Los astrocitos también envuelven con sus podocitos los capilares que forman la barrera hematoencefálica (BHE). La ampliación de la figura muestra un esquema con los componentes de la BHE como la célula endotelial, los pericitos, los podocitos y el botón sináptico, este último donde se liberan neurotransmisores que pueden regular la permeabilidad de la BHE.

éstos la galactosilceramida (GalC) y sus derivados sulfatados. Las proteínas constituyen cerca de 30% de la composición de la mielina y sus principales representantes son la proteína proteolipídica (PPL), la proteína básica de la mielina (PBM), la glucoproteína asociada a la mielina (GAM) y la glucoproteína del oligodendrocito de la mielina (GOM). Como se discutirá más adelante en esta obra, múltiples patologías se caracterizan por pérdida o síntesis anormal de la mielina, incluyendo enfermedades genéticas (p. ej., leucodistrofias, enfermedad de Pelizaeus-Mersbacher), autoinmunitarias (p. ej., esclerosis múltiple), infecciosas (p. ej., VIH y poliomavirus JC) y tóxicas. La enfermedad de Pelizaeus-Mersbacher se ha asociado con una mutación en el gen que codifica la PPL alterándose la mielinización desde el nacimiento. En las enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple se producen anticuerpos contra proteínas de la mielina (p. ej., Anti-GOM), lo cual resulta en fagocitosis y destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos por los macrófagos y los mecanismos efectores de los linfocitos T (citocinas y citotoxicidad). En el caso de la infección por el poliomavirus JC, el cual tiene tropismo por los oligodendrocitos, se produce una pérdida de mielina segmentaria que caracteriza la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (Baumann y Pham-Dinh, 2001). En la actualidad se trabaja intensamente en el entendimiento de los procesos de remielinización, desarrollo y migración de los precursores de oligodendrocitos con el fin de brindar nuevas alternativas terapéuticas para el paciente con enfermedades desmielinizantes.

Microglia

Estas células, consideradas inicialmente como los "fagocitos del SNC", representan cerca de 10% del total de la neuroglia y participan en la inflamación y reparación en múltiples situaciones incluyendo infecciones, eventos cerebrovasculares, traumatismo y procesos degenerativos del SNC. La secuencia en la evolución del linaje de la microglia es aún controversial. Sin embargo, estudios en modelos animales muestran que estas células microgliales pueden originarse de precursores mieloide/ mesenquimales e igualmente expresan el marcador CD45+ que poseen las células originadas en la médula ósea, aunque con menor intensidad que los leucocitos en sangre periférica. Se postula que la microglia localizada en el parénquima cerebral se diferencia y migra durante el estado prenatal mientras que la microglia localizada a nivel perivascular, con mayor actividad en su ciclo celular, podrían ser células derivadas directamente de médula ósea o de sangre periférica (monocitos/macrófagos). La microglia en reposo presenta un soma pequeño, numerosas vacuolas y muchas ramificaciones citoplasmáticas. Posterior a su activación causada por diversos fenómenos (p. ej., infección), el soma se agranda y las ramificaciones se acortan tomando una forma "ameboide". Esta activación de la microglia conlleva a la producción de diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) en la superficie celular y producción de reactivos intermediarios del oxígeno

(RIO) y óxido nítrico (NO) (Chan *et al.*, 2007). Existen múltiples receptores de citocinas y quimiocinas en la microglia humana dentro de los cuales está el receptor de quimiocinas CXCR4 correceptor del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, la microglia se considera como un reservorio para la replicación del virus en el SNC. La microglia también participa en procesos como la remodelación del tejido, ante un daño tisular como el producido por una agresión isquémica. Otro aspecto fundamental en la respuesta de la microglia es su capacidad de migración y proliferación (microgliosis) como respuesta al daño del tejido nervioso. Para la fagocitosis estas células presentan en su superficie receptores como el CD36 y aquellos tipo *scavenger* (SR) involucrados en el proceso de remoción de proteínas anormales, mielina, detritos celulares, cuerpos apoptóticos y microorganismos (Kim and de, 2005). La actividad fagocítica de la microglia junto a su capacidad secretora de factores de crecimiento y proteasas de la matriz extracelular demuestran que esta población celular participa de forma crítica en el proceso de reparación tisular en el SNC.

Células endimarias

Son células cilíndricas y ciliadas que se encuentran tapizando los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal. Estas células también forman parte del epitelio del plexo coroideo, el cual es el sistema vascular especializado que produce el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las células endimarias forman una interfase entre el parénquima cerebral y las cavidades ventriculares y sus funciones incluyen: a) permitir la circulación del LCR; b) participar en la filtración de algunas moléculas en el LCR; c) movilizar detritos celulares y d) permitir la distribución adecuada de los neurotransmisores. Las células endimarias maduras por lo general se encuentran en estado quiescente pero pueden proliferar ante estímulos como traumatismos, compresión o inflamación (p. ej., ventriculitis y hemorragia ventricular). Esta proliferación que se acompaña de otras células de la neuroglia como los astrocitos puede llevar a la formación de tejido granular. La alteración en la capa endimaria puede traer como consecuencia alteración del flujo del LCR y aumento de la presión intracraneal. Se postulan a las células endimarias como posibles células madre neuronales ya que posterior a un daño ventricular o del canal espinal pueden proliferar y presentar marcadores de inmadurez neuronal como la nestina (Bruni, 1998). Los tanicitos, considerados variantes de las células endimarias, se localizan en el tercer ventrículo y en el hipotálamo donde a través de sus prolongaciones citoplasmáticas establecen contacto con el sistema porta de la hipófisis, por lo que se consideran importantes en la interacción con la función neuroendocrina. Corroborando su función, los tanicitos expresan receptores para hormonas tiroideas y se localizan cerca con los axones que producen hormonas de liberación sexuales (Lechan and Fekete, 2007).

Células de Schwann

Estas células son las representantes de la neuroglia en el

sistema nervioso periférico y son esenciales para la supervivencia y la función de las neuronas periféricas. De acuerdo con la producción de mielina, las células de Schwann se dividen en dos grupos. Las células que producen mielina cumplen funciones similares a los oligodendrocitos, mientras que las células no productoras de mielina cumplen funciones de soporte físico y metabólico similar a los astrocitos. A diferencia de los oligodendrocitos que pueden aportar la capa de mielina de múltiples axones, una célula de Schwann por lo general forma la capa de mielina de un solo axón (Jessen, 2004). Mutaciones en algunos de los componentes de la mielina que se expresan a nivel de las células de Schwann pueden inducir alteraciones en el funcionamiento del SNP con pérdida de la mielina como en el caso de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 caracterizada por síntomas neuromusculares. La pérdida de la mielina en el SNP puede ocurrir luego de procesos infecciosos que generan autoinmunidad, como en el síndrome de Guillain-Barré y en las infecciones directas de las células de Schwann como el caso de *Mycobacterium leprae*. Ante el daño mecánico de los axones periféricos, las células de Schwann adyacentes a la parte distal del nervio dañado pueden reiniciar en el ciclo celular, proliferar y adoptar fenotipos inmaduros que les permiten producir factores de crecimiento neuronales que facilitan el ambiente para una regeneración nerviosa. Una proliferación anormal de las células de Schwann se presenta en las neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndromes caracterizados por la presencia de tumores benignos en el SNP y el SNC asociado a mutaciones en genes supresores de tumores (Bhatheja y Field, 2006).

UNIDAD NEUROVASCULAR

La unidad neurovascular (UNV) está conformada por la asociación de las células endoteliales, la matriz extracelular, la membrana basal, los astrocitos perivasculares y las neuronas (Abbott *et al.*, 2006). Una de las funciones más importantes de la UNV es la regulación del paso de sustancias del compartimento intravascular hacia el cerebro. Esta función de barrera de la UNV, también conocida como barrera hematoencefálica (BHE), está determinada principalmente por las uniones interendoteliales y la interacción entre los astrocitos perivasculares y la membrana basal. Una relación normal entre los vasos sanguíneos y los componentes celulares del sistema nervioso es de vital importancia para el funcionamiento normal del cerebro. Se estima que aproximadamente cada neurona en el cerebro humano tiene su propio capilar, y que esta relación disminuye significativamente en el cerebro de personas con enfermedades neurodegenerativas como la demencia de tipo Alzheimer (Zlokovic, 2008). A continuación se presenta un análisis más detallado de la estructura y función de la BHE, y de su importancia en la patogénesis de diferentes enfermedades neurológicas comunes en la práctica clínica.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

El concepto de BHE se originó hace más de 100 años con los experimentos de Paul Ehrlich quien demostró que tinturas inyectadas en el compartimento intravascular pasan rápidamente de los vasos sanguíneos al parénquima de casi todos los órganos del cuerpo. La excepción la constituyen el cerebro, la médula espinal y la retina, los cuales son impermeables a la gran mayoría de moléculas pequeñas. De este experimento se dedujo la existencia de una barrera que limita el paso de sustancias del compartimento intravascular al sistema nervioso, y viceversa, del sistema nervioso a la sangre. Lo anterior llevó inicialmente a la descripción de la BHE y después al descubrimiento de las barreras sangre-líquido cefalorraquídeo y sangre-retina (Leybaert, 2005). Entre los factores que determinan el paso de una molécula a través de la BHE se encuentran su peso y estructura molecular, la concentración, la solubilidad en lípidos, su carga eléctrica y la afinidad por moléculas transportadoras. En general, moléculas gaseosas pequeñas como el O₂ y CO₂ pueden atravesar libremente las membranas lipídicas. Lo anterior es también cierto para agentes lipofílicos pequeños como es el caso de los barbitúricos y del etanol. Además de lo anterior, debe recordarse que la superficie luminal y abluminal de la BHE tiene sistemas de transporte transcelular que facilita el paso de moléculas hidrofílicas pequeñas. En contraste, moléculas hidrofílicas grandes como péptidos y proteínas están excluidos por la BHE. No obstante lo anterior, la presencia de transcitosis mediada por receptores y transcitosis mediada por mecanismos absorptivos son mecanismos que facilitan el paso bajo circunstancias especiales de algunas de estas moléculas hidrofílicas a través de la BHE.

Función de la BHE

Entre las múltiples funciones de la BHE se encuentran el suministro de nutrientes al cerebro y el manejo de productos de desecho metabólico. Igualmente, la BHE restringe el movimiento de fluidos y de iones entre el cerebro y la sangre, regulando de esta manera la composición del líquido intersticial. No obstante debe recordarse en este punto que aunque el líquido intersticial tiene una composición similar a la del plasma sanguíneo, el contenido de proteínas, K⁺ y Ca²⁺ es mucho más bajo, y el de Mg²⁺ más alto que el de la sangre. La BHE protege al cerebro del efecto de los cambios en la composición iónica que pueden ocurrir después de eventos comunes como el ejercicio o una comida. De otra manera, estos cambios podrían alterar de forma significativa la conducción nerviosa. Finalmente, otra función importante de la BHE es la separación de diferentes compartimentos de neurotransmisores y agentes neuroactivos con funciones diversas en el sistema nervioso central y periférico.

Factores anatómicos determinantes de la permeabilidad de la BHE

Los cuatro factores anatómicos más importantes para la función de barrera de la unidad neurovascular (barrera

hematoencefálica) son las uniones "apretadas" entre células endoteliales (del inglés, *tight junctions*), la integridad de la relación anatómica entre las terminales de los astrocitos perivascuales y la membrana basal, la función de los pericitos, y la composición de la membrana basal.

Uniones interendoteliales

La presencia de uniones interendoteliales "apretadas" en los vasos sanguíneos cerebrales restringen de forma significativa el paso de moléculas a través de la BHE. Una muestra de la importancia de estas estructuras es dada por la medida de la resistencia eléctrica transendotelial (RET). En los vasos sanguíneos localizados por fuera del sistema nervioso, la RET es aproximadamente 0 a 20 ohm/cm². En contraste, en los vasos sanguíneos cerebrales, la RET es > 1 000 ohm/cm². Uno de los mayores determinantes de la impermeabilidad de las uniones interendoteliales y por ende de la alta RET de los vasos sanguíneos cerebrales es un complejo multiproteínico conocido como proteínas de las uniones interendoteliales "apretadas" (del inglés, *tight junctions proteins*), entre las cuales son de particular importancia las ocludinas y las claudinas, al igual que las proteínas *zonula occludens* (ZO-1 y ZO-2) que asocian las uniones interendoteliales con el citoesqueleto de la célula endotelial. Este grupo de proteínas desempeña una función invaluable no sólo restringiendo la permeabilidad paracelular (función de compuerta), sino también en la segregación de las porciones apicales y basales de la membrana celular (función de cerca).

Interacción entre astrocitos perivascuales y la membrana basal

Se estima que aproximadamente 95% de la unidad neurovascular está rodeada por extensiones terminales de astrocitos perivascuales (Yepes *et al.*, 2003b; Polavarapu *et al.*, 2005), (figura 1-5). De la misma manera, se ha demostrado que los astrocitos secretan un número significativo de factores que son causantes de la alta RET característica de los vasos sanguíneos cerebrales. Entre estos factores se encuentran la laminina 5, el factor de crecimiento β (del inglés, *transforming growth factor- β*), el factor neurotrófico derivado de células gliales, y la angioyotina 1. Además de lo anterior, las terminales de los astrocitos que rodean la membrana basal expresan altas concentraciones de múltiples canales reguladores del contenido de agua y potasio como es el caso de la acuaporina 4. De la expresión de estos canales depende la síntesis de la proteína agrina en la membrana basal perivascular, la cual es causante de la impermeabilidad de la lámina basal de la unidad neurovascular.

Pericitos

Los pericitos son células perivascuales que comparten el mismo origen embrionario de las células de músculo liso perivascular. Además, los pericitos comparten la misma membrana basal con las células endoteliales, y su localización perivascular es definitiva para estabilizar los microvasos sanguíneos (< 100 μ m de diámetro), y para mantener la composición adecuada de la membrana basal. También ha sido postulado que los pericitos tienen una función

contráctil, permitiendo de este modo la regulación del flujo sanguíneo cerebral a nivel de la microcirculación en respuesta a eventos fisiológicos (p. ej., aumento en la actividad sináptica) y patológicos (p. ej., isquemia cerebral).

Composición de la membrana basal

La membrana basal separa las células endoteliales de los demás componentes celulares de la unidad neurovascular. Los componentes más importantes de esta estructura en el sistema nervioso central son proteínas de la matriz extracelular, incluyendo laminina 5, laminina 1 y colágeno IV, entre otros. Además, la membrana basal tiene proteínas que permiten la comunicación y adherencia de los componentes celulares de la unidad neurovascular. Estas proteínas, también conocidas como integrinas, desempeñan un papel fundamental en los procesos de interacción celular. Durante procesos patológicos como isquemia cerebral, la pérdida de integrinas causa disrupción de la relación normal entre las células endoteliales, los astrocitos y la membrana basal, lo cual al final lleva a la formación de edema y transformación hemorrágica.

Mecanismos de transporte a través de la barrera hematoencefálica

En general, las vías a través de las cuales una molécula puede atravesar la barrera hematoencefálica se dividen en cinco: a) vía acuosa paracelular (utilizada por agentes solubles al agua); b) vía lipofílica transcelular (utilizada para el transporte de agentes liposolubles); c) mecanismos de transporte de proteínas (utilizados para el transporte de glucosa, aminoácidos, nucleósidos, y algunos medicamentos como la ciclosporina y los alcaloides de la vinca); d) transcitosis mediada por receptores (utilizadas en el transporte de la insulina y la transferrina); y e) transcitosis absorptiva (útil para el transporte de albúmina y otras proteínas plasmáticas). Cuando el transporte de una molécula se efectúa desde un lugar de baja concentración hasta uno de alta concentración la energía se deriva del ATP. Tal es el caso del Na⁺ y de la familia de transportadores ABC que incluyen la glucoproteína P y las proteínas relacionadas con la resistencia a múltiples fármacos. Algunos transportadores (p. ej., el GLUT1) pueden mover sustancias en ambas direcciones, en tanto que los sistemas de eflujo (p. ej., la glucoproteína P) se encuentran sólo en la superficie abluminal.

Enfermedades neurológicas que afectan la estructura y funcionamiento de la unidad neurovascular

A continuación se presenta un análisis de algunas de las enfermedades neurológicas más comunes que afectan la integridad y función de barrera de la unidad neurovascular.

Isquemia cerebral

La isquemia cerebral tiene un impacto rápido y profundo en la composición y función de barrera de la unidad neurovascular (Polavarapu *et al.*, 2005; Polavarapu *et al.*,

2007; Yepes *et al.*, 2003a; Yepes *et al.*, 2003b; Zhang *et al.*, 2007). Muy temprano después del inicio de la isquemia cerebral hay una desaparición progresiva de integrinas y degradación de los componentes básicos de la membrana basal. Todo esto lleva a desprendimiento de los astrocitos perivasculares de la membrana basal, lo cual resulta en la formación de áreas de edema perivascular. Además de lo anterior, las proteínas de las uniones interendoteliales "apretadas" también son degradadas, lo cual ocasiona un aumento neto en la permeabilidad de estas estructuras. En el capítulo de este libro dedicado al estudio de la hipertensión intracraneal se hace un análisis detallado de la secuencia de eventos que lleva a la formación de edema cerebral durante un evento cerebrovascular agudo.

Demencia tipo Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un déficit cognitivo progresivo asociado con cambios en la estructura y funcionamiento de la unidad neurovascular. Se ha demostrado que la permeabilidad de la BHE se encuentra alterada en estos pacientes, y estudios de neuropatología han evidenciado la acumulación de amiloide y de la fracción A β en los vasos sanguíneos de pacientes con angiopatía amiloide. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer se encuentra una disminución significativa en la relación neuronas/vasos sanguíneos. Además de lo anterior se ha evidenciado la acumulación de colágeno y engrosamiento de la membrana basal. Finalmente, se ha demostrado que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer un aumento anormal en la permeabilidad de la BHE permite el paso y acumulación de la fracción A β en el cerebro.

Enfermedad de Parkinson

Bajo condiciones normales las neuronas de la zona compacta se encuentran en estrecha proximidad con los vasos sanguíneos de la microcirculación. Esta relación se encuentra muy disminuida en pacientes en la fase temprana de la enfermedad de Parkinson. Además de lo anterior, también se ha demostrado que la unidad neurovascular de estos pacientes presenta un engrosamiento anormal de la membrana basal con acumulación de colágeno. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes tienen una reacción neuroinflamatoria caracterizada por la presencia de fagocitos activados, microglia y citocinas alrededor de los vasos sanguíneos, lo cual sugiere alteración de la permeabilidad de la BHE. Finalmente, estas personas también presentan pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral lo cual ocasiona síntomas de ortostatismo (Zlokovic, 2008).

Esclerosis múltiple

Estudios de patología han demostrado un infiltrado perivascular en las fases de exacerbación de la esclerosis múltiple. En modelos animales se ha encontrado que durante la fase de exacerbación existe un aumento en el paso de linfocitos T citotóxicos a través de la barrera hematoencefálica. En consecuencia, un entendimiento del mecanismo de transporte de linfocitos a través de la BHE puede tener un impacto en la aproximación terapéutica

de estos pacientes. Además de lo anterior, se ha documentado un aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias y de metaloproteinasas con degradación de la membrana basal y aumento en la permeabilidad de la BHE en pacientes con esclerosis múltiple.

Demencia asociada con el SIDA

Como se discutirá más adelante en el capítulo dedicado al estudio de las complicaciones neurológicas del SIDA, la demencia es una de las complicaciones neurológicas más comunes en el paciente infectado con el VIH. Cambios en la permeabilidad de la BHE son de importancia definitiva en la patogénesis de esta entidad. De acuerdo con lo anterior, el VIH infiltra el sistema nervioso central de manera predominante a través de monocitos y macrófagos infectados. Se ha postulado que el VIH tiene una cubierta de glucoproteína (gp120) que activa la proteína cinasa C en las células endoteliales lo cual genera aumento en la permeabilidad de la BHE con migración de monocitos desde el espacio intravascular hacia el cerebro, que precede el desarrollo de la demencia asociada con el SIDA.

PROPIEDADES DE LA MEMBRANA NEURONAL: POTENCIAL DE MEMBRANA, EXCITABILIDAD Y POTENCIAL DE ACCIÓN

ORIGEN DE LOS POTENCIALES TRANSMEMBRANA Y DEL CONCEPTO DE POTENCIAL DE EQUILIBRIO

Las neuronas son células únicas por su capacidad para generar y modificar rápidamente los potenciales eléctricos transmembrana y por utilizar esta capacidad para transmitir información. Los potenciales eléctricos transmembrana dependen de la distribución diferencial de especies iónicas entre los compartimientos extracelular e intracelular, y de la permeabilidad selectiva de la membrana para uno o más de estos iones. Todas las células, incluidas las neuronas, tienen integradas en sus membranas proteínas transportadoras que de manera selectiva mueven activa o pasivamente iones y otras moléculas desde el interior de la célula al exterior o viceversa. Este proceso forma parte integral del metabolismo celular y es crítico para mantener la vitalidad celular. Una consecuencia derivada del transporte selectivo de solutos es la distribución diferencial de iones y otras moléculas cargadas eléctricamente a través de la membrana (cuadro 1-2). Por ejemplo, en las neuronas de los mamíferos las concentraciones intracelulares de K⁺ son aproximadamente 25 veces más altas que en el líquido extracelular. De hecho el K⁺ se considera el catión intracelular más abundante en las neuronas y otras células en general. Por el contrario, el Na⁺ es el catión más abundante en el fluido extracelular, con concentraciones 10 veces mayores que

Cuadro 1-2. Concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares en las neuronas de los mamíferos¹

Neuronas	[Extracelular] mM	[Intracelular] mM	[Extra]/[Intra]
Na ⁺	145	15	10/1
K ⁺	5	125	1/25
Cl ⁻	125	9	14/1
Ca ²⁺ (total)	2	< 10 ⁻⁴	–
Aniones orgánicos	–	100	–

¹ Las concentraciones indicadas son aproximadas. (Blankenship, 2003).

en el interior de la célula. Sin embargo, la distribución diferencial de iones por sí sola no genera potenciales eléctricos a través de la membrana, ya que en condiciones fisiológicas todas las cargas positivas (catiónicas) se encuentran balanceadas por moléculas orgánicas o iones con carga negativa (aniónica) como el fosfolípido fosfatidil serina y otras moléculas con grupos fosfatos, sulfatos o carboxilos. Los estudios en electroquímica de Walther H. Nernst a finales del siglo XIX y comienzos del XX, demostraron que es necesario que la membrana sea selectivamente permeable a los iones que están diferencialmente distribuidos a los lados de la membrana, para que se genere un potencial transmembrana (Blankenship, 2003).

La figura 1-6 ilustra la relación entre las concentraciones diferenciales de iones y el potencial eléctrico generado a través de una membrana selectivamente permeable a un ion. En un recipiente dividido por una membrana selectivamente permeable al K⁺ se agrega en uno de sus lados una solución de KCl 100 mM (izquierda). Al lado opuesto (derecho), se agrega una solución de menor concentración de KCl (10 mM). En un estado ini-

cial y en virtud de la permeabilidad selectiva de la membrana, dado el gradiente de concentración para el K⁺, los iones K⁺ difunden a través de la membrana desde el lado izquierdo al derecho del recipiente. Por ser el K⁺ un ion cargado positivamente, el proceso de difusión del K⁺ arrastra consigo una cantidad neta de cargas positivas a través de la membrana y deja atrás una cantidad proporcional de iones Cl⁻ en solución, generando un potencial eléctrico a través de la membrana semipermeable. El número de iones necesario para producir un cambio neto de carga a través de la membrana es mínimo (inferior a 10⁻¹² M iones) debido a la magnitud de la carga de los iones. A medida que avanza el proceso de difusión, el incremento en la concentración de cargas negativas provenientes de los iones Cl⁻ en el lado izquierdo de la membrana y la acumulación de cargas positivas en su lado derecho ejercerán resistencia al flujo de iones K⁺, los cuales siguen migrando en favor de su gradiente de concentración. En otras palabras, la separación de las cargas a los lados de la membrana produce un gradiente eléctrico incremental cuya dirección es opuesta al gra-

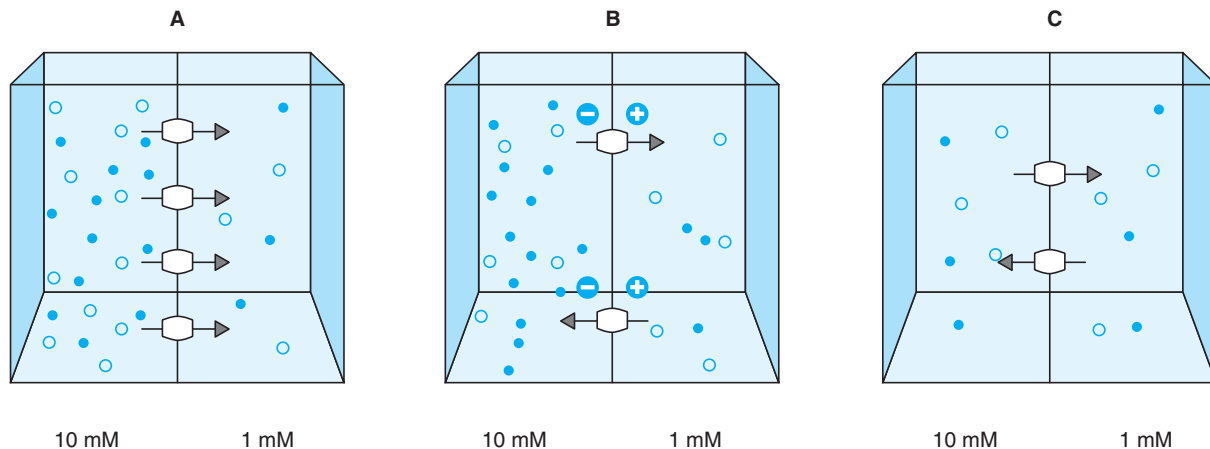


Figura 1-6. Proceso de establecimiento del potencial de equilibrio. En el diagrama se muestra un recipiente con dos compartimientos iguales separados entre sí por una membrana selectivamente permeable al K⁺. Cada compartimiento contiene una solución de KCl de diferente concentración (izquierdo 10 mM, derecho 1 mM). Dado el gradiente de concentración para este ion, el K⁺ difunde del lado izquierdo al derecho inicialmente. **(A)** La difusión del K⁺ hacia el compartimiento del lado derecho deja una cantidad proporcional de iones Cl⁻ en el compartimiento izquierdo. Estas cargas generan un gradiente eléctrico de dirección opuesta que limita la difusión de iones K⁺. **(B)** Eventualmente las fuerzas generadas por los gradientes eléctricos y de concentración se equilibran. En este punto no existe flujo neto de iones a través de los poros de la membrana que divide los compartimientos. **(C)** Éste es el potencial de equilibrio para el ion.

diente de concentración para el ion al que la membrana es permeable (K^+). De continuar este proceso, los gradientes de concentración y eléctrico se equilibran prontamente, punto en el cual no hay flujo neto de iones K^+ a través de la membrana. Este estado se denomina el potencial de equilibrio para el ion K^+ y describe el potencial eléctrico de membrana en el cual por cada ion K^+ que difunde a través de ésta en favor de su gradiente de concentración hay otro ion K^+ que difunde en la dirección contraria a favor su gradiente eléctrico. Matemáticamente, el potencial de equilibrio para un ion puede calcularse utilizando la ecuación de Nernst:

$$E_x = - \frac{RT}{FZ} \ln \frac{[X \text{ interna}]}{[X \text{ externa}]}$$

Donde E_x es el potencial de equilibrio o de Nernst para el ion X, R es la constante para los gases ($8.314 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$), T es la temperatura absoluta en Kelvin ($273.15 + \text{temperatura en } ^\circ\text{C}$), F es la constante de Faraday (96485 C/mol), Z es la valencia del ion X, \ln es el logaritmo natural, $[X \text{ interna}]$ es la concentración intracelular del ion X y $[X \text{ externa}]$ es la concentración externa del ion X. En esta ecuación las diferencias de concentraciones son convertidas en diferencias de cargas o potenciales eléctricos y se ilustra un principio fundamental de la electroquímica: que los potenciales transmembrana se originan de la energía potencial almacenada en los gradientes de concentración existentes para el ion al que la membrana es permeable, más no en los gradientes mismos.

En el cuadro 1-2 se resume la composición iónica aproximada de los fluidos extracelular e intracelular de una neurona de un mamífero. Reemplazando estos valores por las variables correspondientes en la ecuación de Nernst, el potencial de equilibrio para el ion K^+ a una temperatura de 21°C es aproximadamente -81.54 mV . Esto quiere decir que es posible alcanzar un potencial transmembrana de 81.54 mV de magnitud en una neurona cuando su membrana es permeable al K^+ y el ion alcanza su estado de equilibrio electroquímico. El establecimiento de este potencial es un proceso pasivo, es decir, no requiere consumo de ATP. El potencial eléctrico se deriva de la energía potencial almacenada en el gradiente de concentración para el K^+ . Por tanto, la proporción entre las concentraciones intracelulares y extracelulares de los iones a los que la membrana es más permeable es más importante para el establecimiento del potencial de membrana que las concentraciones de los iones mismas. Por el contrario, el mantenimiento de las concentraciones diferenciales de iones a través de la membrana de las neuronas si requiere consumo de energía, ya que son mediadas por la acción de proteínas transportadoras (p. ej., $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa) que utilizan la hidrólisis del ATP para transportar iones en contra de sus gradientes de concentración y a través de la membrana.

La ecuación de Nernst también permite predecir el efecto de las variaciones de las concentraciones extracelulares de un ion como el K^+ sobre el potencial de mem-

brana. Si las concentraciones extracelulares del K^+ aumentan y la membrana tiene alta permeabilidad a este ion, el potencial de membrana se torna más positivo. De modo contrario, en las mismas condiciones de permeabilidad, la disminución de las concentraciones extracelulares del K^+ produce la negativización o hiperpolarización de las neuronas. Por tanto, el efecto de las concentraciones extracelulares del K^+ sobre el potencial de membrana tiene importantes implicaciones clínicas. La evidencia disponible en humanos indica que fluctuaciones en las concentraciones extracelulares de K^+ , incluso aquellas dentro del rango fisiológico, producen alteraciones en el potencial de membrana y excitabilidad de las neuronas. Además, por la relación existente entre el potencial de membrana y la activación de canales iónicos de membrana para otros iones, las fluctuaciones del K^+ pueden producir importantes trastornos en la conducción nerviosa y la función del organismo. Un importante principio derivado de los resultados del experimento anterior es que el potencial transmembrana de un sistema determinado siempre tenderá al valor del potencial de equilibrio para el ion o iones a los que la membrana es permeable. Este principio es vital para comprender las fluctuaciones del potencial de membrana de las neuronas en reposo y durante la transmisión de información.

POTENCIAL DE MEMBRANA CELULAR EN REPOSO

Experimentalmente el potencial de membrana puede ser cuantificado utilizando microelectrodos al comparar la diferencia de potencial eléctrico entre el exterior y el interior de una neurona (figura 1-7). Los microelectrodos se fabrican a partir de micropipetas de vidrio que son calentadas, moldeadas y pulidas hasta conseguir una pequeña abertura distal (generalmente de $1 \mu\text{m}$ o menos de diámetro). Luego estos microelectrodos se llenan con soluciones conductoras y en ellos se inserta un microfilamento de plata, a través del cual se recoge la actividad eléctrica que se lleva a un amplificador diferencial y a un osciloscopio. Una vez montado el microelectrodo se adosa a la membrana plasmática de la célula de interés y puede penetrarla sin hacer mayor daño a la célula. El voltaje registrado en el interior de la célula es comparado por el amplificador con el voltaje obtenido de un electrodo localizado en el exterior de la célula (por lo general en el baño del tejido). La diferencia de voltaje registrada entre los dos electrodos y en ausencia de actividad celular se llama el potencial de membrana en reposo. Por convención, los potenciales transmembrana siempre se expresan tomando como referencia el voltaje fuera de la célula y, por tanto, suelen ser negativos en reposo, con magnitudes que oscilan entre -40 y -90 mV (Hamill *et al.*, 1981). La negatividad intracelular de las neuronas en reposo se deriva de los aniones orgánicos con carga negativa a los que la membrana es impermeable y de la permeabilidad en reposo de la neurona al K^+ . Si el potencial de membrana cuantificado es más positivo que el potencial de membrana en reposo se dice que la neurona se encuentra des-

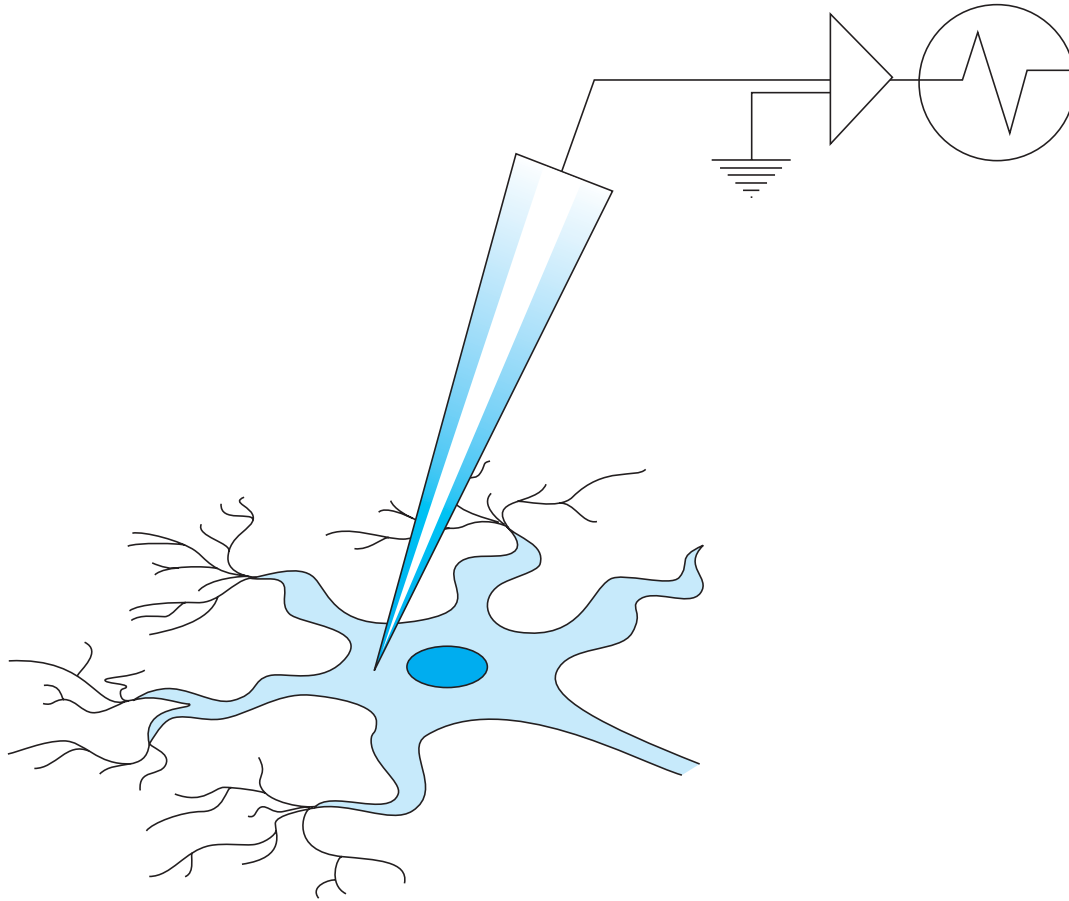


Figura 1-7. Montaje experimental para el registro de potenciales de membrana. Los potenciales de membrana pueden ser cuantificados utilizando microelectrodos que se insertan en la célula. Un electrodo de referencia colocado en el baño de la preparación sirve de referencia para que el amplificador diferencial compare el voltaje intracelular. Las señales son enviadas a un osciloscopio y un amplificador diferencial. Este montaje permite adicionalmente realizar pinzamiento de voltaje o de corriente para realizar mediciones electrofisiológicas de las células excitables.

polarizada. Si por el contrario, el potencial de membrana es más negativo que el potencial de membrana en reposo, se dice que la neurona está hiperpolarizada.

Se ha demostrado que durante el estado de reposo las neuronas presentan alta permeabilidad al K^+ y poca permeabilidad a otros iones como el Na^+ y el Cl^- . Dado que las concentraciones intracelulares del K^+ son mayores que las extracelulares, el K^+ tiende naturalmente a salir de la neurona buscando alcanzar su estado de equilibrio electroquímico. La salida del K^+ de la célula produce un potencial eléctrico transmembrana y negativiza el interior de la neurona. De seguir sin oposición alguna, el potencial de membrana neuronal en reposo eventualmente alcanzará la misma magnitud del potencial de equilibrio para el K^+ . No obstante, el potencial de membrana en reposo de las neuronas nunca alcanza este valor debido que la célula es permeable, aunque en menor proporción, a otros iones como el Na^+ y el Cl^- . El Na^+ se encuentra en alta concentración en el exterior de la célula. Por tanto, un aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion produce una corriente iónica positiva

hacia su interior. No obstante, la magnitud de la corriente entrante es limitada, dada la baja permeabilidad de la neurona al Na^+ en estado de reposo, pero suficiente para hacer el interior de la neurona más positivo, aunque en grado mínimo, impidiendo que ésta alcance el potencial de equilibrio para el K^+ . Es importante recordar que no son necesarias grandes cantidades de iones para producir variaciones en el potencial de membrana, ya que la relación carga/masa en los iones es alta.

Al igual que el Na^+ , los iones Cl^- también se encuentran muy concentrados en el exterior de las neuronas. El aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion produce una corriente iónica negativa hacia el interior de la neurona. No obstante, el influjo de iones negativos a la neurona, favorecido por su gradiente de concentración, se limita por la baja permeabilidad de la membrana a este ion en estado de reposo y al gradiente eléctrico en su contra dado por la gran cantidad de cargas negativas en el interior de las neuronas. Adicionalmente, el potencial de equilibrio del ion Cl^- es muy cercano al potencial de membrana en reposo de las neuronas, lo que reduce

la magnitud de la energía potencial derivada de los gradientes electroquímicos. Por todas las razones anteriores, es bien aceptado que los iones Cl^- se encuentran distribuidos pasivamente a través de la membrana y su flujo basal varía de acuerdo al potencial de membrana. En resumen, como la membrana es preferiblemente permeable al K^+ en su estado de reposo y mínimamente permeable al Na^+ y al Cl^- , el potencial de membrana de la gran mayoría de neuronas oscila entre -40 mV y -90 mV, cercano al potencial de equilibrio para el K^+ .

De lo anterior se deduce que el potencial de membrana de las neuronas depende en gran medida del estado de permeabilidad de la membrana celular a los constituyentes iónicos más prevalentes del citoplasma y el fluido extracelular. Por tanto, el valor del potencial de membrana en reposo es una función de las permeabilidades parciales de la membrana al Na^+ , al K^+ y al Cl^- y las magnitudes de sus gradientes (la permeabilidad de la membrana en reposo al Ca^{2+} es casi despreciable). La ecuación de voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz ilustra la relación entre el potencial de membrana, la permeabilidad relativa de la misma al K^+ , al Na^+ y al Cl^- y los gradientes de concentración para estos iones.

$$V_m = -\frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [\text{K}^+]_{\text{int}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_{\text{int}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_{\text{ext}}}{P_K [\text{K}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_{\text{int}}} \right)$$

Donde V_m es el potencial de membrana, R es la constante para los gases ($8.314 \text{ J/K} \cdot \text{mol}$), T es la temperatura absoluta en Kelvin ($273.15 + \text{temperatura en } ^\circ\text{C}$), F es la constante de Faraday (96485 C/mol), \ln es el logaritmo natural, P_x es la permeabilidad parcial de la membrana plasmática por el ion respectivo, $_{\text{int}}$ es la concentración intracelular del ion respectivo y $_{\text{ext}}$ es la concentración externa del ion respectivo. Cabe anotar que para el Cl^- la relación de concentraciones ha sido invertida. Esto se hace ya que la valencia del Cl^- es negativa.

Antes se discutió la importancia de los gradientes de concentración iónica para la generación de los potenciales de membrana. Éstos son producto del bombeo continuo de iones desde y hacia el interior de las neuronas mediado por proteínas transportadoras con actividad enzimática denominadas las Na^+/K^+ ATPasas. La bomba Na^+/K^+ utiliza la hidrólisis de moléculas de ATP para transportar estos iones en contra de sus gradientes de concentración. Por cada molécula de ATP, la bomba transporta tres iones de Na^+ afuera de la célula y dos iones K^+ a su interior, generando un efecto electrogénico mínimo. Asimismo, otros transportadores como el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ contribuyen al mantenimiento de los gradientes iónicos de manera activa, a pesar de las corrientes de fuga durante el estado de reposo de las neuronas. Dada su importancia para el mantenimiento de los gradientes iónicos, la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa está sujeta a múltiples mecanismos de regulación que incluyen las concentraciones de los iones que transporta y la temperatura. Además, su actividad puede ser reducida o interrumpida por fármacos como los glucósidos cardia-

cos (digital). De igual manera, los estados de hipoxemia o isquemia alteran su capacidad para hidrolizar ATP, disminuyendo el transporte iónico a través de la membrana y produciendo un grado importante de daño osmótico tisular.

CANALES IÓNICOS

La generación de potenciales transmembrana es posible debido a gradientes de concentración iónica a través de la membrana celular producidos por la actividad de transportadores activos de especies iónicas como la Na^+/K^+ ATPasa y la bomba de Ca^{2+} , y a la capacidad de la membrana neuronal para alterar de manera selectiva su permeabilidad a los iones. La permeabilidad iónica selectiva y modificable de las membranas de las neuronas es posible por la presencia de proteínas integrales que atraviesan la membrana y forman canales que permiten el paso selectivo de iones hacia el interior o el exterior de la célula siguiendo sus gradientes electroquímicos. La evidencia indica que las células de los mamíferos, incluidas las neuronas, expresan un sinnúmero de canales iónicos. Su diversidad es evidente en los múltiples criterios utilizados para su caracterización entre los cuales se incluyen sus propiedades electrofisiológicas (selectividad, dependencia de voltaje y mecanismo de apertura y cierre) determinadas mediante experimentos de pinzamiento de voltaje utilizando microelectrodos, perfil farmacológico, mecanismos de regulación por mensajeros intracelulares, grado de homología en las secuencias de los aminoácidos que los componen, características estructurales y los genes que codifican para sus subunidades principales y auxiliares.

Estructuralmente, la mayoría de los canales iónicos en las células eucarióticas se caracterizan por tener un poro central, cuyas paredes están constituidas por oligómeros de subunidades proteínicas homólogas que atraviesan la membrana. Cada una de estas subunidades a su vez está constituida por una cadena polipeptídica donde se distinguen segmentos transmembrana con una conformación de α -hélice y segmentos conectores. La apertura del poro del canal permite el paso selectivo de especies iónicas a través de la membrana siguiendo sus gradientes electroquímicos. Las corrientes unitarias (de cada canal) a través de los canales presentes en un área determinada de la membrana producen corrientes macroscópicas que pueden ser registradas mediante la técnica de pinzamiento de voltaje utilizando microelectrodos. La magnitud de estas corrientes es proporcional al número de canales activos en un tiempo determinado y a la probabilidad de apertura de los canales. Dada la complejidad de los canales iónicos, en esta sección se hará referencia a algunos miembros de la superfamilia de canales iónicos dependientes de voltaje, por su relevancia para la excitabilidad de las neuronas y la función que cumplen en la generación del potencial de acción. Los canales iónicos dependientes de voltaje conforman una superfamilia de proteínas relacionadas estructuralmente e incluye los canales para Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Adicionalmente, se han descrito de manera reciente nuevos canales para nucleótidos como el ATP.

Los canales de K^+ constituyen por sí mismos una subfamilia de canales iónicos con un elevado nivel de diversidad. Las nuevas técnicas de clonación y el avanzado conocimiento del genoma de algunos mamíferos, ha permitido identificar cerca de 80 genes que codifican para subunidades conformadoras de canales de K^+ . Dada su alta selectividad y que el potencial de equilibrio para el K^+ es cercano a los -80 mV en condiciones fisiológicas, el principal efecto de la activación de estos canales sobre la excitabilidad neuronal es inhibitorio, ya que estabilizan el potencial de membrana en reposo cerca de valor del potencial de equilibrio para el K^+ . Así, estos canales contrarrestan los efectos del influjo de iones positivos como el Na^+ y el Ca^{2+} a la neurona. Genética y estructuralmente los canales de K^+ pueden agruparse en tres familias: canales dependientes de voltaje, canales de K^+ activados por Ca^{2+} y canales rectificadores internos.

Canales dependientes de voltaje

La familia de canales de K^+ dependientes de voltaje en mamíferos es conocida también como la familia Kv. Estos canales median las corrientes macroscópicas rectificadoras externas retardadas y la corriente transitoria tipo A. La primera corriente media la repolarización de la célula luego de la fase ascendente del potencial de acción, donde el potencial transmembrana es positivo, a través de la salida de iones K^+ de la neurona y acortando el potencial de acción. Esta función rectificadora es en particular importante en el acortamiento de los potenciales de acción en fibras desmielinizadas, motoneuronas y células musculares estriadas esqueléticas rápidas. La segunda corriente se activa de manera preferente a potenciales de membrana más negativos que el potencial de reposo durante la repolarización de las neuronas, luego de un potencial de acción en la fase de poshiperpolarización. La actividad de estos canales es importante en la modulación de la frecuencia de disparo de las neuronas, ya que determina el tiempo que tarda la neurona en volver a su estado de reposo luego de un potencial de acción. Un incremento de la corriente transitoria del K^+ produce un aumento en el intervalo interespiga (potencial de acción) de las neuronas, disminuyendo su frecuencia de disparo. Desde el punto de vista farmacológico los canales del K^+ dependientes de voltaje rectificadores externos retardados pueden ser bloqueados utilizando tetraetil amonio (TEA). Este descubrimiento ha sido esencial para la disección de las corrientes iónicas del K^+ y del Na^+ que median los cambios del potencial de membrana durante el potencial de acción. Estudios recientes han demostrado que un aminoácido localizado cerca de la región P de las subunidades determina la sensibilidad del canal al TEA. Otras sustancias como 4-aminopiridina bloquean selectivamente las corrientes transitorias o tipo A, y los canales rectificadores externos retardados. Las dendrotoxinas del veneno de la serpiente mamba y el ion Cs^+ también bloquean los canales Kv. Estas moléculas son utilizadas de modo experimental para el aislamiento de las corrientes mediadas por alguno de los miembros de esta familia de canales.

Canales dependientes de Ca^{2+}

Estructuralmente, estos canales son similares a los canales Kv con subunidades conformadas por seis segmentos transmembrana. No obstante, éstos presentan un dominio en el extremo terminal C que contiene el sitio de unión para el Ca^{2+} . Estos canales se activan a potenciales de membrana positivos con elevaciones de las concentraciones intracelulares del Ca^{2+} . La apertura del canal conlleva a la hiperpolarización de la neurona y, por tanto, la protege de los efectos deletéreos de las altas concentraciones del Ca^{2+} producida por la actividad sostenida. Estos canales también son sensibles al bloqueo por TEA, Cs^+ , apamina, clotrimazol y la quinidina.

Canales rectificadores internos o rectificadores anómalos del K^+

Estos canales de K^+ se activan a potenciales negativos y favorecen la entrada sobre la salida del K^+ a la neurona. Por tanto, mantienen el potencial de membrana cerca al valor del potencial de equilibrio para el K^+ y contrarrestan los efectos de la salida de este ion durante la actividad. Estructuralmente esta familia de canales es más simple. Sus subunidades se encuentran conformadas por una proteína de menor tamaño homóloga a los segmentos S5 y S6 dependientes de los canales de voltaje para el K^+ . Los dos segmentos transmembrana que conforman las subunidades de este tipo de canales contiene la región P que forma parte del filtro de selectividad del canal. Al no poseer un segmento S4 que haga las veces de sensor de voltaje, los canales no son activados rápidamente por los cambios del voltaje. No obstante, su actividad está regulada por un mecanismo dependiente de voltaje mediado por iones Mg^{2+} que bloquean el canal a potenciales positivos. Existe un sinnúmero de canales de este tipo. Su clasificación suele hacerse con base en sus mecanismos de regulación entre los cuales se incluyen segundos mensajeros y otras moléculas intracelulares que codifican el estado fisiológico de la neurona.

Canales de Na^+ dependientes de voltaje

Los canales de Na^+ dependientes de voltaje son pseudo-oligómeros compuestos por una subunidad principal, denominada subunidad α y subunidades auxiliares. La subunidad α es una proteína glucosilada de unos 200 KDa, constituida por cuatro dominios (I a IV) altamente homólogos. Cada dominio a su vez está compuesto por seis segmentos transmembrana (S1 a S6) con una conformación en α -hélice, unidos entre sí por asas conectoras. Los dominios se organizan concéntricamente formando el poro y filtro de selectividad del canal. La subunidad α también cuenta con sitios para el anclaje de toxinas que bloquean el canal, sitios de fosforilación en el asa intracelular que conecta los dominios I y II (un importante mecanismo regulador de la actividad del canal) y regiones que participan dinámicamente en la inactivación del canal. La subunidad α está flanqueada por subunidades auxiliares $\beta 1$ y $\beta 2$. La función de las subunidades aún no

es completamente clara. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que las subunidades pueden participar en la regulación del tráfico y expresión de los canales. Como se discutirá más adelante, la principal función de los canales de Na^+ dependientes de voltaje es mediar la fase inicial ascendente (despolarizante) del potencial de acción y, adicionalmente, participar en el proceso de propagación del potencial de acción a lo largo del axón. Como el Na^+ presenta un potencial de equilibrio positivo, la apertura del canal conlleva al ingreso masivo de este ion a la neurona, tornando más positivo el potencial de membrana (despolarización) con respecto a su potencial de reposo.

Es importante mencionar que los mecanismos de activación de estos canales están modulados por las concentraciones extracelulares de Ca^{2+} , aunque por un mecanismo aún incierto. No obstante, la elevación del Ca^{2+} extracelular hace que el canal se active a voltajes más positivos y viceversa. Por ende, en los estados hipocalcémicos la excitabilidad de las neuronas es mayor, ya que los canales de Na^+ dependientes de voltaje se activan a potenciales de membrana más cercanos al potencial de reposo. Desde el punto de vista farmacológico, los canales de Na^+ dependientes de voltaje pueden ser bloqueados o modulados por múltiples toxinas y fármacos. La tetrodoxina y la saxitoxina, son toxinas guanidínicas específicas para estos canales a concentraciones nanomolares. Su descubrimiento fue vital en el proceso de caracterización de estos canales iónicos, ya que facilitaron el aislamiento de sus subunidades en tejidos animales, un paso necesario para la realización de estudios funcionales y estructurales. Estudios biofísicos posteriores demostraron que estas toxinas bloquean los canales uniéndose a la entrada del canal, ocluyendo el paso de iones a través de éste. Otras toxinas importantes como batracotoxina, algunos alcaloides e insecticidas encontrados en las plantas como la aconitina y piretrinas, respectivamente, las brevitoxinas de los dinoflagelados y las toxinas α y β de los escorpiones tienen la capacidad para modular la actividad del canal al modificar su tasa de activación o inactivación y el umbral de activación.

Los anestésicos locales como la lidocaína y tetracaína son medicamentos muy utilizados en la práctica clínica. Su efecto analgésico es producido por el bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, que impide la generación y propagación de los potenciales de acción que codifican para el dolor. De manera interesante la evidencia disponible hasta el momento sugiere que el potencial analgésico de estos fármacos incrementa de manera proporcional con el aumento de la actividad del canal. Esta propiedad se debe al hecho que el medicamento se une de manera más efectiva al canal si éste se encuentra activo. Mutaciones en algunos segmentos o regiones de los canales de Na^+ dependientes de voltaje se asocian a desórdenes musculares de importancia como la paramiotonía congénita y parálisis periódica hipopotásémica. En la primera condición, las mutaciones pueden localizarse en los segmentos S3 y S4 del IV dominio o en el asa que conecta el III y IV dominios. La segunda condición se asocia a mutaciones de los segmentos S5 del dominio II y S6 del dominio IV (Hodgkin and Huxley,

1952; Catterall, 1988; Neher, 1992; Wible *et al.*, 1994; Doyle *et al.*, 1998; Long *et al.*, 2005).

POTENCIAL DE ACCIÓN

Los potenciales de acción son impulsos eléctricos transitorios, estereotípicos, del "todo o nada" y regenerativos que pueden propagarse a lo largo de las fibras nerviosas y que transmiten información hacia y desde el sistema nervioso central. En las células excitables como las neuronas, el aumento del potencial transmembrana en dirección positiva, por encima de un valor umbral de voltaje, genera un potencial de acción. Durante un potencial de acción se produce al inicio una modificación súbita y finita de la permeabilidad de la membrana neuronal al Na^+ que conlleva al aumento del potencial de membrana en dirección positiva con una magnitud aproximada de 100 mV por encima del potencial de reposo. La modificación de la permeabilidad está mediada por cambios en la probabilidad de apertura de los canales iónicos del Na^+ dependientes de voltaje en respuesta a una despolarización subumbral inicial.

Eventos del potencial de acción

La figura 1-8 resume los eventos más importantes del potencial de acción. Cuando la membrana neuronal se despolariza por encima del umbral de activación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, estos canales se activan permitiendo el influjo masivo de iones Na^+ a la neurona. Un cambio de la permeabilidad o conductancia (representada por la letra *G*, inversamente proporcional a la resistencia) de la membrana al Na^+ , se traduce en un ascenso rápido y constante del voltaje (cercano a los +10 a +40 mV) en dirección al potencial de equilibrio para este ion. Estos eventos constituyen la fase ascendente del potencial de acción la cual podría alcanzar el potencial de equilibrio del Na^+ de no ser por una serie de procesos fisiológicos que limitan la despolarización, y entre los cuales se encuentra la inactivación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Su inactivación reduce rápidamente la conductancia de la membrana al Na^+ . El tiempo para la inactivación es una propiedad inherente a la composición de los canales. Además de lo anterior, durante la fase de ascenso se produce la activación progresiva de canales de K^+ y el aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion. La salida del K^+ de la neurona contrarresta el efecto despolarizante del influjo del Na^+ y favorece la hiperpolarización de la neurona. Estos dos eventos marcan el final de la fase ascendente del potencial de acción y caracterizan el inicio de la fase de repolarización o retorno del potencial de membrana al potencial de reposo. Sin embargo, dado que la inactivación de los canales de K^+ es un proceso más lento que la inactivación de los canales de Na^+ , el potencial de membrana puede hacerse más negativo que el potencial de reposo o hiperpolarizarse. Durante la fase de hiperpolarización ocurre la inactivación de los canales de K^+ y lentamente la neurona retorna al potencial de membra-

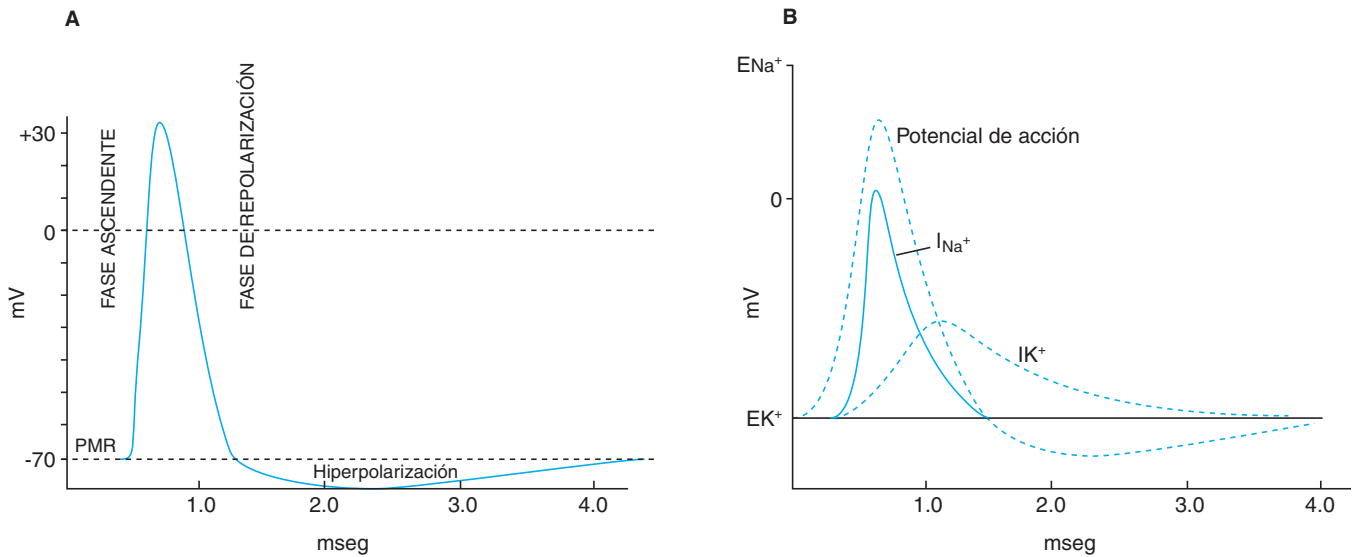


Figura 1-8. Diagrama del potencial de acción, sus fases y cambios de permeabilidad asociados. En **A**, diagrama del los cambios del voltaje transmembrana durante el potencial de acción. En **B**, corrientes iónicas (I_{Na^+} , I_{K^+}) asociadas a los cambios de voltaje durante el potencial de acción.

na en reposo. Adicionalmente, en algunas neuronas la hiperpolarización puede activar canales rectificadores internos que retornan el potencial a su valor de reposo.

Se considera que la excitabilidad de las neuronas, es decir, la facilidad con la que se genera un potencial de acción, está supeditada al estado de activación o inactivación de sus canales de Na^+ dependientes de voltaje. Esto tiene importantes implicaciones en la regulación de la tasa de disparo de las neuronas y sobre el efecto de estímulos sinápticos entrantes sucesivos. Un estímulo supraumbral aplicado de inmediato después de la generación de un potencial de acción durante la fase de repolarización no generará un nuevo potencial de acción dado que la gran mayoría de los canales de Na^+ dependientes de voltaje se encuentran inactivos. Este periodo se denomina periodo refractario absoluto. Si por el contrario, un estímulo supraumbral es aplicado durante la porción final de la fase de repolarización, es decir, durante la hiperpolarización, la probabilidad de generar un nuevo potencial de acción aumenta ya que una menor proporción de canales de Na^+ dependientes de voltaje se encuentran inactivos (periodo refractario relativo). Los periodos refractarios absoluto y relativo son importantes desde el punto de vista fisiológico porque imponen restricciones a la frecuencia de disparo de las neuronas. Como se describió antes, la cinética de los canales es una propiedad derivada de la composición de las subunidades que los conforman.

En general, los potenciales de acción en todas las neuronas siguen un curso similar. No obstante, existen variaciones en su duración y forma. Estas variaciones se deben a varios factores. En primer lugar, el curso temporal del potencial de acción depende de los tipos de canales iónicos presentes en la membrana plasmática de la neurona, su conductancia (la facilidad con la que atravie-

san los iones el poro del canal) y la cinética de activación e inactivación. En segundo lugar, el potencial de acción depende de las concentraciones intracelulares y extracelulares de los iones a los cuales la neurona es más permeable durante el potencial de acción. Al final, los factores determinantes de los potenciales de acción y la actividad eléctrica neuronal son las propiedades de membrana de la neurona (capacitancia, resistencia), su morfología y el estado funcional basal de la neurona. Este último depende a su vez de su conectividad y excitabilidad.

Dada la dependencia del potencial de acción a la activación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, resulta lógico pensar que éstos se inician en las porciones de la neurona con mayor densidad de canales. En las neuronas esta región corresponde al cono axónico o segmento inicial del axón. Por lo general, la iniciación de los potenciales de acción o la transición del estado de reposo a la generación de los potenciales de acción se produce por la recepción de uno o más estímulos sinápticos excitatorios. Los estímulos sinápticos excitatorios son despolarizaciones regionales de la membrana de la neurona postsináptica producidas por el acople de un neurotransmisor con su receptor correspondiente y mediadas por la activación de canales iónicos para el Na^+ o el Ca^{2+} . Si la intensidad de la despolarización causada por el estímulo excitatorio entrante es suficiente para sobrepasar el umbral de activación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje y contrarrestar el efecto de las corrientes hiperpolarizantes de la neurona, se genera un potencial de acción. De lo contrario, se genera un potencial subumbral de tipo local o regional.

Los potenciales locales difieren considerablemente de los potenciales de acción. En primer lugar, son potenciales graduados; su intensidad es proporcional a la intensidad y a la naturaleza del estímulo que lo origina. En

segundo lugar, varios potenciales locales pueden sumarse y alcanzar la intensidad necesaria para originar un potencial de acción. Finalmente, los potenciales locales se degradan o pierden intensidad a lo largo del tiempo y de la distancia siguiendo una propagación electrotonica, ya que no activan un mecanismo regenerativo que contrarreste las resistencias de la membrana y sus corrientes de fuga. Los potenciales de acción no son potenciales graduados. Luego de alcanzar el umbral de despolarización de la neurona que corresponde al umbral de activación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, la respuesta de la membrana siempre es total, estereotípica e independiente de la naturaleza o intensidad de estímulo. Por eso es posible referirse al potencial de acción como una respuesta del "todo o nada". Adicionalmente, los potenciales de acción no se degeneran debido a un mecanismo regenerativo de la corriente despolarizante, mediado por canales de Na^+ dependientes de voltaje. Cuando se produce un potencial de acción en una región de la membrana de la neurona, la corriente de iones positivos que ingresa a este segmento es suficiente para despolarizar los segmentos de membrana adyacentes. La despolarización produce la activación de nuevos canales de Na^+ dependientes de voltaje y un nuevo potencial de acción. Por tanto, en cada potencial de acción se genera un frente de despolarización que migra por medio del citoplasma de la fibra nerviosa y activa nuevos canales de Na^+ dependientes de voltaje, produciendo nuevos potenciales de acción que se propagan a lo largo de la fibra.

Propagación de los potenciales de membrana

La propagación de los potenciales a lo largo de las fibras nerviosas depende en gran medida de las propiedades eléctricas de la membrana plasmática. Ésta se encuentra constituida por una bicapa lipídica fluida que separa los compartimentos extracelular e intracelular y ofrece una alta resistencia al flujo de corriente. Los materiales con alta resistencia al paso de corriente se denominan dieléctricos o aislantes. Si el material dieléctrico separa dos materiales que sí conducen electricidad, las partículas cargadas dentro de los conductores migran y se almace-

nan en la interfase del material dieléctrico con el conductor. Las partículas cargadas eléctricamente (iones) tratan de perder energía potencial al cruzar el material dieléctrico, pero su movimiento se restringe por la impermeabilidad de la membrana. La acumulación de partículas cargadas genera un potencial y éste se almacena en el material dieléctrico. Una propiedad de un aislante o un material dieléctrico es la capacitancia. En las neuronas, la capacitancia es una función inversamente proporcional al grosor de su membrana y es directamente proporcional a su área de superficie. Por tanto, la capacitancia puede ser utilizada como un indicador indirecto del tamaño de las neuronas. También, la membrana contiene canales iónicos y su activación dependiente de voltaje produce corrientes iónicas denominadas corrientes resistivas. La magnitud de la corriente resistiva en un canal iónico es una función de la diferencia de voltaje transmembrana y la conductancia o permeabilidad del canal a un ion en particular (ley de Ohm). En resumen, la corriente total de la membrana en cualquier instante tiene un componente capacitivo y otro resistivo. En otras palabras, la membrana plasmática se comporta como un capacitor con poros selectivos activados por voltaje. Debido a estas propiedades, un segmento de la membrana puede ser representado en un circuito eléctrico compuesto por un elemento resistivo y otro elemento capacitivo (circuito RC). Si se unen varios segmentos, por analogía se obtienen circuitos RC en paralelo unidos entre sí por elementos resistivos adicionales en serie que se rigen por la resistencia del fluido extracelular y del citoplasma. La figura 1-9 muestra un diagrama con esta configuración. Es importante tener en consideración la relación entre las magnitudes de estas resistencias. La membrana plasmática produce la mayor resistencia; luego sigue en magnitud la resistencia del citoplasma. Este valor es inversamente proporcional al diámetro de la fibra nerviosa. Por último, se encuentra la resistencia del fluido extracelular.

Si se inyecta un pulso de corriente subumbral en una región de un axón, la intensidad del voltaje decrece exponencialmente en el tiempo y en el espacio a partir del punto de inyección. La constante de tiempo (τ) es un

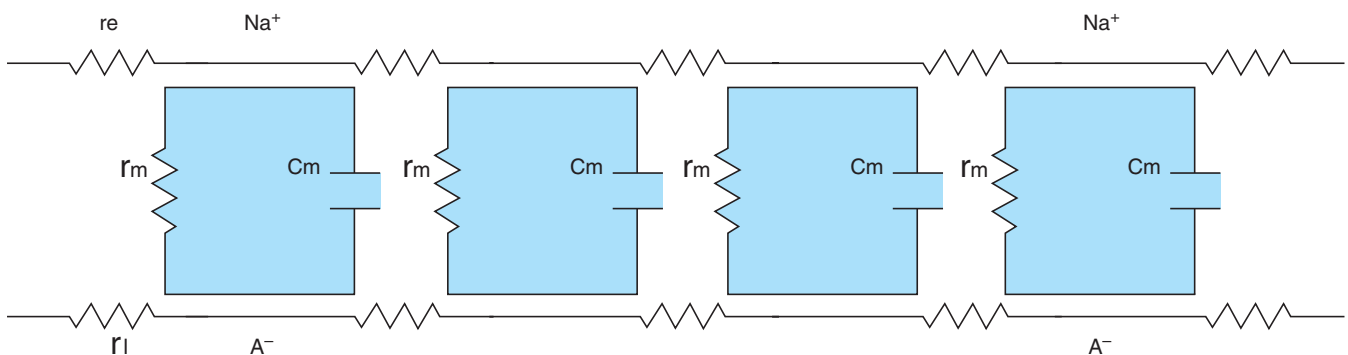


Figura 1-9. Circuito equivalente. La membrana plasmática de las neuronas puede ser representada por un circuito equivalente con un elemento resistivo (r_m) y otro capacitivo (C_m). El diagrama ilustra también elementos resistivos aportados por el líquido extracelular (r_e) y citoplasma celular (r_i).

término que expresa la relación entre el tiempo y la magnitud de los potenciales subumbrales. Ésta se define como el tiempo que se demora la membrana en alcanzar 37% del valor inicial de carga. Matemáticamente, la constante de tiempo es el producto de la resistencia de membrana por su capacitancia. Entre más baja sea la constante de tiempo menos tiempo demora la membrana en hiperpolarizarse o despolarizarse, facilitando una alta tasa de actividad de la neurona. Si por el contrario la neurona tiene una constante de tiempo muy alta, la membrana de la neurona tarda más en hiperpolarizarse o despolarizarse, limitando la frecuencia de disparo de la neurona. Por otra parte, la constante de espacio (λ) es un término que describe la distancia que recorre la corriente desde del punto de inyección hasta alcanzar 37% de su valor inicial. Matemáticamente, la constante puede ser calculada a partir de los valores de la resistencia interna de la fibra, la resistencia de la membrana y la resistencia del fluido extracelular:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_e + r_i}}$$

El análisis de la ecuación permite observar con claridad que la constante de espacio es inversamente proporcional a la resistencia interna del axón y directamente proporcional a su diámetro. Los axones más gruesos tienen constantes de tiempo más altas que los axones delgados, y por tanto, las corrientes subumbrales recorren mayores distancias antes de degradarse.

El mecanismo regenerativo de los potenciales de acción contrarresta los efectos de la degradación impuestos por las propiedades de cable de las fibras nerviosas y permite la propagación del mismo a lo largo del axón. La dirección de propagación está determinada por el estado de inactivación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje en los segmentos de membrana adyacentes al sitio de origen del potencial; los potenciales de acción siempre migran lejos de los segmentos de la membrana que se encuentran en proceso de repolarización y que tienen un alto número de canales de Na^+ dependientes de voltaje en estado de inactivación. Los conceptos derivados de las propiedades de cable de las fibras nerviosas son importantes para entender el efecto del recubrimiento de mielina en la transmisión de los potenciales de acción. Como se discutió antes, las capas de mielina aumentan de manera considerable la resistencia de la membrana y reducen su capacitancia (los capacitadores en serie disminuyen la capacitancia total de la membrana); el efecto neto es un aumento de la constante de tiempo y de espacio de las fibras nerviosas, reduciendo en gran proporción la degradación del potencial y permitiendo que el potencial de acción se regenere en las regiones de los nodos de Ranvier. Este fenómeno se conoce como conducción saltatoria. Las devastadoras consecuencias de las lesiones de las capas de mielina sobre el funcionamiento del sistema nervioso pueden apreciarse en las enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple descrita en la sección previa (Hodgkin y Huxley, 1952).

NEUROTRANSMISIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

SINAPSIS

La generación de repertorios de comportamientos adaptativos exige que los organismos desarrollen sistemas plásticos (modulables) para la transmisión efectiva de información y su procesamiento. A nivel celular esta presión adaptativa se refleja en la complejidad de los mecanismos que median la comunicación intercelular en el sistema nervioso. Las neuronas principales, las neuronas locales y sus fibras aferentes o entrantes, constituyen una triada de elementos neuronales comunes en muchas regiones del sistema nervioso. La comunicación entre estos elementos ocurren por lo menos a través de tres mecanismos diferentes: sinapsis eléctricas, interacciones efápticas y sinapsis químicas.

Sinapsis eléctricas

Las sinapsis eléctricas se caracterizan por puentes moleculares entre neuronas vecinas formados por macromoléculas integrales de membrana con una configuración hexamérica denominadas conexones (figura 1-10). Cada conexón está conformado por seis conexinas las cuales son polipéptidos con cuatro segmentos transmembrana. En su configuración hexamérica, los conexones forman canales que permiten el paso de corrientes iónicas y otras moléculas de tamaño pequeño de una neurona a la otra. En las sinapsis eléctricas miles de conexones agrupados en un parche de membrana de una neurona se alinean con los conexones de la neurona vecina en aproximadamente 4 nm de distancia. Los dominios extracelulares de los conexones en oposición mantienen los conexones en su sitio, formando una vía rápida de baja resistencia para el paso de solutos de tamaño pequeño entre las neuronas. La evidencia indica que el paso de corrientes iónicas y moléculas pequeñas necesarias para los procesos metabólicos a través de las sinapsis eléctricas es bidireccional. No obstante, en ocasiones la sinapsis tiene la capacidad de rectificar la comunicación. Es decir, la sinapsis favorece el paso de solutos en alguna de las dos direcciones. Al ser un puente molecular de baja resistencia, las sinapsis eléctricas permiten una comunicación intercelular rápida y sincrónica de un grupo finito de neuronas, conformando un verdadero sincitio. Este tipo de comunicación interneuronal es especialmente prevalente en organismos distintos a los mamíferos. En los humanos en particular, las sinapsis eléctricas están presentes entre las neuronas de la retina, células granulares del bulbo olfatorio, núcleos vestibulares y mesencefálico del nervio trigémino, y entre interneuronas corticales, lo que sugiere que estas neuronas son capaces de sostener una actividad sincrónica.

Interacciones efápticas

Las interacciones efápticas entre neuronas se producen por su cercanía en algunas regiones del sistema nervioso.

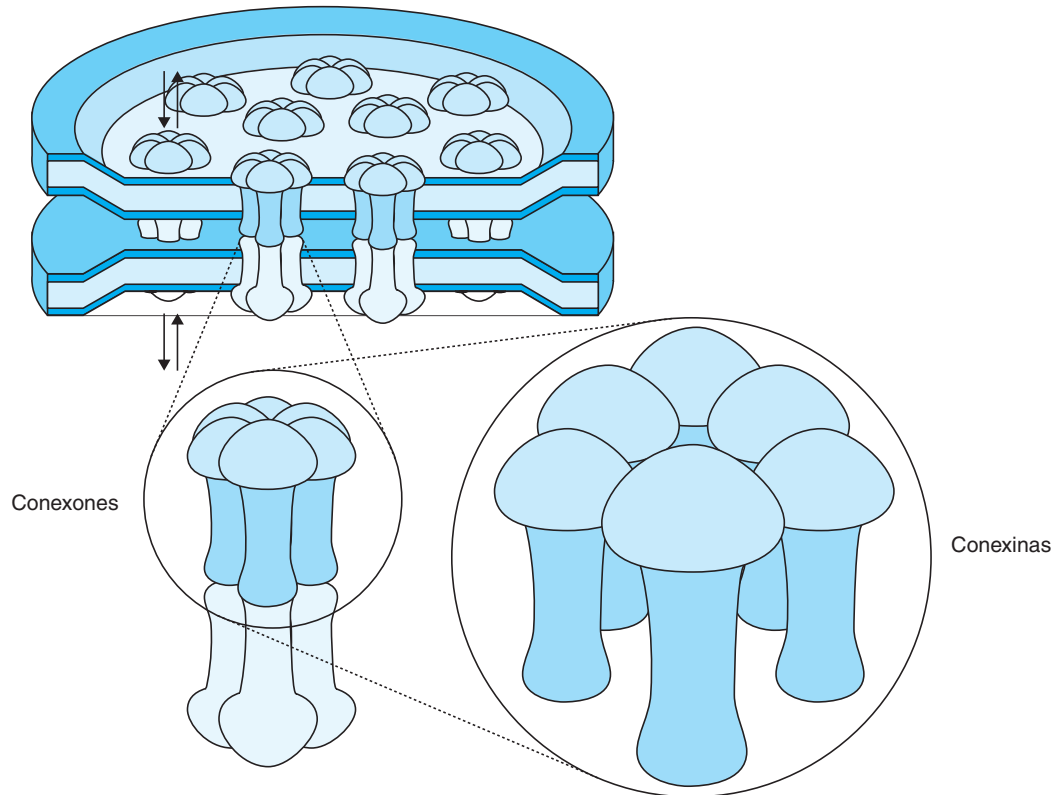


Figura 1-10. Sinapsis eléctrica.

En este tipo de interacción, la actividad eléctrica de las neuronas individuales ejerce un efecto sobre la actividad de sus vecinas sin necesidad de un puente molecular, como en el caso de las sinapsis eléctricas. En cierto sentido las interacciones de este tipo cumplen el mismo propósito de las sinapsis eléctricas: la sincronización de la actividad de un subgrupo de neuronas relacionadas entre sí por su ubicación espacial.

Sinapsis químicas

El entendimiento de la estructura y fisiología de las sinapsis químicas ha evolucionado considerablemente desde el trabajo original de Bernard Katz en el Reino Unido hace más de 50 años. Hoy es aceptado que las sinapsis químicas son el mecanismo más común de interacción entre las neuronas del sistema nervioso. De hecho, éstas son consideradas las unidades funcionales y estructurales básicas de los circuitos neuronales. La característica fundamental de la transmisión de información en este tipo de sinapsis es la liberación por parte de una neurona determinada de moléculas denominadas neurotransmisores que tienen la capacidad para modificar el estado fisiológico de otra u otras neuronas, o de sí misma. A diferencia de lo que sucede en las sinapsis eléctricas que son lineales, la transmisión de información en las sinapsis químicas tiene una direccionalidad o polaridad (rectificación), que a su vez está determinada por la na-

turalidad de sus constituyentes y de los neurotransmisores que contiene. En las sinapsis químicas se pueden distinguir un elemento presináptico, una hendidura sináptica y un elemento postsináptico. En la gran mayoría de sinapsis de este tipo la transmisión de información, mediada por la liberación de neurotransmisores, va desde el elemento presináptico al postsináptico a través de la hendidura sináptica. El elemento presináptico corresponde a las terminaciones axónicas o botones terminales de los axones de las neuronas aferentes, los cuales tienen un número considerable de mitocondrias, neurofilamentos y otros elementos del citoesqueleto y vesículas. Las vesículas son organelos esféricos con membrana que pueden variar de 40 a 200 μm de diámetro y que almacenan los neurotransmisores. En el microscopio electrónico, las vesículas de menor tamaño contienen material claro, mientras que las de mayor tamaño suelen estar cargadas con un material electrodensito (Torrealba y Carrasco, 2004).

La distribución de las vesículas en la terminal presináptica no es uniforme. Las vesículas que contienen material electrodensito, pueden encontrarse ligeramente retiradas de la porción de la membrana plasmática del botón que se orienta hacia la hendidura sináptica, denominado axolema. Las vesículas claras, por el contrario, se encuentran agrupadas muy cerca del axolema y constituyen un grupo de vesículas listas para ser liberadas. Algunas de estas vesículas están muy cerca de un material electrodensito en la superficie citoplasmática del axolema, denominado

zonas activas. Las zonas activas son especializaciones funcionales presentes en el botón presináptico que participan de manera activa en el proceso de exocitosis o liberación de neurotransmisores. Las zonas activas están compuestas por proteínas involucradas en el anclaje y fusión de las vesículas sinápticas y por canales iónicos para el Ca^{2+} , necesarios para la activación del proceso de exocitosis de neurotransmisores. Asimismo, el botón presináptico contiene la maquinaria molecular necesaria para la síntesis, almacenamiento y liberación de algunos neurotransmisores.

La hendidura sináptica es el espacio que separa al elemento presináptico del postsináptico en las sinapsis químicas. Este espacio suele oscilar desde unos pocos nanómetros hasta 50 nm como en el caso de las sinapsis neuromusculares. La hendidura sináptica no es un espacio vacío; por el contrario, contiene una serie de macromoléculas que ayudan el proceso de difusión de los neurotransmisores hacia la superficie del elemento postsináptico y que fijan la localización de los elementos presinápticos y postsinápticos. El elemento postsináptico está constituido por una porción de membrana especializada en una dendrita, soma o axón de otra neurona, y contiene la maquinaria molecular necesaria para traducir la señal de los neurotransmisores a cambios en su estado eléctrico de membrana o actividad metabólica. En ocasiones es posible que la terminal presináptica haga sinapsis en la misma neurona de la que proviene. Este tipo de sinapsis se denomina autapsis. Una propiedad estructural de las sinapsis químicas es su reducida área de contacto entre elementos presinápticos y postsinápticos. Esto permite que miles de sinapsis puedan contactar a una sola neurona postsináptica. De hecho, en la corteza cerebral se calcula que una neurona recibe más de 5 000 contactos sinápticos.

Las sinapsis químicas pueden clasificarse de acuerdo a diferentes criterios. En primer lugar, es posible clasificarlas según los elementos neuronales (axones, dendritas o soma) que hacen parte de la sinapsis. La gran mayoría de sinapsis químicas están compuestas por terminaciones axónicas que hacen contacto sináptico sobre un dendrita de otra neurona. Éstas se denominan sinapsis axodendríticas y con frecuencia son de tipo excitatorio. También es frecuente encontrar axones que establecen contactos sinápticos con el soma de otras neuronas. Estas sinapsis axosomáticas tienen un efecto inhibitorio sobre la neurona postsináptica. Existen también sinapsis entre dos axones y entre dos dendritas. Éstas se denominan axoaxónicas y dendrodendríticas, respectivamente.

Las sinapsis también pueden clasificarse de acuerdo a su morfología y apariencia ultraestructural (clasificación de Gray). Resulta sorprendente que a pesar de su diversidad funcional, las sinapsis pueden ser clasificadas en tan solo dos grandes categorías desde el punto de vista ultraestructural: sinapsis cuyas densidades presinápticas y postsinápticas tiene una apariencia asimétrica, denominadas asimétricas o Gray tipo I; y las sinapsis cuyas densidades tienen un aspecto simétrico, denominadas simétricas o Gray tipo II. Las primeras se caracterizan por presentar material electrodenso en la región postsináptica solamente. Asimismo, es posible observar en la terminal

presináptica numerosas vesículas claras, pequeñas y redondas. El área presináptica es de 1 a 2 μm^2 y presenta algunas zonas electrodensas con canales de Ca^{2+} y otras proteínas. La hendidura sináptica es de aproximadamente 30 nm y en ésta se puede apreciar un material electrodenso amorfo. Este tipo de sinapsis suelen ser de tipo excitatorias. En las segundas, por el contrario, las densidades presinápticas y postsinápticas son simétricas. En las terminaciones presinápticas es posible encontrar vesículas claras, pequeñas y aplanadas. La zona de contacto sináptico tiene una área aproximada de 1 μm^2 . La hendidura sináptica tiene alrededor de 20 μm de espesor. Estas sinapsis tienden a ser de tipo inhibitorio.

NEUROTRANSMISORES

En la concepción más clásica de la neurotransmisión química, la información se transmite de una neurona presináptica a una neurona postsináptica por medio de señales químicas denominadas neurotransmisores. El conocimiento actual sobre los neurotransmisores ha evolucionado increíblemente a lo largo de los dos últimos siglos. En la actualidad, se han identificado un sinnúmero de moléculas que cumplen una función neurotransmisora en el sistema nervioso. Para que una molécula neuroactiva sea considerada como neurotransmisor, se han acordado una serie de criterios. De acuerdo con lo anterior, las moléculas neuroactivas que actúan como neurotransmisores deben: a) poseer un mecanismo para su síntesis en las neuronas presinápticas; b) tener una localización presináptica; c) tener un mecanismo de liberación; d) su actividad sináptica debe ser replicable a través de la aplicación exógena de la molécula; y e) tener un mecanismo efector identificable (receptor) y de terminación de la señal. Aunque estos criterios son condiciones necesarias y suficientes para atribuir a una molécula neuroactiva el título de neurotransmisor, desarrollos tecnológicos recientes y la mejor comprensión de los procesos de transmisión de información en el sistema nervioso, hacen evidente la existencia de moléculas neurotransmisoras que no cumplen estos criterios. Los neurotransmisores pueden ser agrupados en dos grandes familias: moléculas pequeñas y neuropéptidos. Las moléculas pequeñas más prevalentes que cumplen una función neurotransmisora son: los aminoácidos (glutamato, aspartato, ácido γ -amino butírico [GABA] y la glicina), acetilcolina, y aminas biógenas o monoaminas (dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina [5HT], histamina).

Síntesis, almacenamiento, liberación y metabolismo de los neurotransmisores

Síntesis de los neurotransmisores

La síntesis de los neurotransmisores pequeños ocurre en el citoplasma de las neuronas. Las enzimas que median sus procesos biosintéticos limitantes (cruciales) se encuentran indicadas en el cuadro 1-3. La gran mayoría de estas enzimas se encuentra en el citoplasma de las neuronas o en las vesículas sinápticas donde se almace-

Cuadro 1-3. Características de los principales neurotransmisores clásicos

Neurotransmisor	Precursor(es)	Paso limitante del proceso biosintético	Mecanismo de terminación	Principales sitios de producción en el SNC
Aminoácidos:				
Glutamato	Glutamina	Glutaminasa	Transportadores	Neuronas de proyección corticales y subcorticales. Principal neurotransmisor excitatorio del SNC
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Glutamato	GAD	Transportadores	Interneuronas corticales y proyecciones inhibitorias en el SNC
Aminas biógenas:				
Dopamina (DA)	Tirosina	Tirosina hidroxilasa	Recaptación, MAO, COMT	Sustancia negra parte compacta, área ventral del tegmento, hipotálamo, retina
Serotonina (5-HT)	Triptófano	Triptófano hidroxilasa	Recaptación, MAO	Núcleos del rafe
Noradrenalina (NA)/adrenalina	Tirosina	Tirosina hidroxilasa	Recaptación, MAO, COMT	<i>Locus coeruleus</i>
Histamina	Histidina	L-histidina descarboxilasa	Recaptación	Hipotálamo
Otros:				
Acetilcolina (ACh)	Colina + acetil CoA	Disponibilidad de colina, colina acetil transferasa	Degradación enzimática por la acetilcolinesterasa	Núcleo basal de Meynert, septum, complejo ponto-mesencefalotegmentario

nan los neurotransmisores pequeños (p. ej., dopamina β -hidroxilasa). Por tanto, el proceso biosintético de los neurotransmisores puede tener lugar tanto en el soma, como también en sus prolongaciones citoplasmáticas. Los neuropéptidos constituyen una excepción a esta generalidad, ya que son sintetizados en el soma de las neuronas en forma de propéptidos que luego experimentan clivajes enzimáticos, dando origen a péptidos singulares. El proceso de clivaje ocurre luego de su empaquetamiento en vesículas de centro denso que son transportadas por el sistema de transporte axonal rápido anterógrado hasta las terminales nerviosas.

Almacenamiento de los neurotransmisores

El proceso de empaquetamiento de los neurotransmisores está mediado por una familia de proteínas transportadoras localizadas en la membrana de las vesículas sinápticas. Los transportadores utilizan la energía potencial almacenada en el gradiente de protones entre el interior de la vesícula y el citoplasma para realizar el intercambio de moléculas neurotransmisoras. Su función principal es concentrar moléculas de neurotransmisores en su interior y contribuir de manera significativa en el proceso de transmisión sináptica. Algunas de estas proteínas transportadoras vesiculares como las VMAT (del inglés, *Vesicular Monoamine Transporters*) son el blanco de importantes medicamentos como la reserpina y las anfetaminas. Además, las anfetaminas pueden modificar el tráfico de las proteínas transportadoras en las células (Kavanaugh, 1998; Hoyer *et al.*, 2002; Seamans y Yang, 2004; Orozco-Cabal *et al.*, 2006).

Liberación de neurotransmisores

La exocitosis de los neurotransmisores es un proceso estrechamente regulado por múltiples mecanismos iónicos y moleculares en la terminal presináptica. Este proceso involucra la movilización de las vesículas de neurotransmisores desde sus sitios de fijación hasta el axolema, la fusión de la membrana de las vesículas con el axolema y, finalmente, la liberación del contenido de las vesículas a la hendidura sináptica. Como se describió antes, los neurotransmisores se encuentran almacenados en diferentes subpoblaciones de vesículas en los botones presinápticos. Algunas de estas vesículas son más cercanas al axolema y forman una población de vesículas listas para ser vaciadas a la hendidura sináptica. Otras, en cambio, permanecen a mayor distancia y forman parte de una población de vesículas de reserva que se encuentran sujetas al citoesqueleto, en particular a los neurofilamentos por intermediación de proteínas denominadas sinapsinas. Existen tres tipos de sinapsinas: I, II y III. Las sinapsinas I y II se encuentran asociadas a la membrana citoplasmática de las vesículas. Cuando un potencial de acción invade la membrana de la terminal presináptica, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje se activan, permitiendo el flujo de estos iones al citoplasma de la terminal. El Ca^{2+} forma complejos con la calmodulina, y éstos a su vez se unen a la enzima Ca^{2+} /Cam cinasa II, una serina-treonina cinasa. La sinapsina I es un sustrato de esta cinasa. Cuando la cinasa fosforila la sinapsina I se debilitan de manera considerable los enlaces entre la sinapsina y la actina de los neurofilamentos, facilitando la movilización de las vesículas hacia el axolema.

Cuando las vesículas se movilizan cerca del axolema se considera que comienzan a formar parte de la subpoblación de vesículas listas para su liberación. No obstante,

te lo anterior, la cercanía con el axolema no es condición suficiente para que ocurra la fusión de la membrana de la vesícula y la terminal presináptica. Un evento denominado inducción (*priming*) en el cual la vesícula se prepara para la fusión debe ocurrir primero. La fusión de las membranas es un proceso complejo y no bien entendido. Los estudios indican que una serie de proteínas llamadas SNARE y otras proteínas auxiliares participan en este proceso. Las proteínas SNARE se encuentran tanto en la membrana de las vesículas (V-SNARE), como también en la superficie citoplasmática del axolema (T-SNARE). Las V-SNARE incluyen la proteína denominada VAMP o sinaptobrevina y proteínas asociadas como la sinaptotagmina. Las proteínas T-SNARE incluyen la proteína integral de la membrana syntaxina y una proteína periférica denominada SNAP-25 (por sus siglas en inglés *Sinaptosomal Associated Protein of size 25 kDa*). Esas proteínas están localizadas en las zonas activas de axolema junto con los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Antes de la fusión, las proteínas SNARE interactúan formando un complejo proteínico fuerte conformado por las cuatro α hélices de las proteínas. Para que el complejo se forme es necesaria la cercanía de los elementos que lo conforman, además de la disociación de los enlaces entre la sinaptobrevina y sinaptotagmina en las vesículas, y la syntaxina y munc-18 en el axolema. Una vez formado el complejo SNARE, sucede la fusión de la membrana de la vesícula con el axolema para la liberación del neurotransmisor. Vale la pena resaltar que el complejo como tal no es sensible al Ca^{2+} intracelular. La molécula sensible al Ca^{2+} es la sinaptotagmina, lo que sugiere que esta molécula puede modular el comportamiento del complejo SNARE durante la fusión de membranas en respuesta al aumento del Ca^{2+} intracelular.

Las toxinas botulínica y tetánica, bloquean la liberación de neurotransmisores por su capacidad para destruir de manera selectiva las proteínas formadoras del complejo de proteínas SNARE. Específicamente, la toxina tetánica y la toxina botulínica B destruyen la sinaptobrevina, mientras que la toxina botulínica A afecta selectivamente a la proteína SNAP-25. También, durante el proceso de fusión de la vesícula con el axolema, representantes de otro grupo de proteínas denominadas rab parecen servir de catalizadoras de este proceso. La familia de proteínas rab, se encuentra conformada por un gran grupo de GTPasas monoméricas presentes en las membranas de los organelos y participan activamente en la producción y fusión de vesículas en las células. Un miembro de esta familia, la proteína rab3 se expresa como una proteína periférica en la membrana de las vesículas sinápticas, donde se encuentra ligada a una molécula de GTP. Durante la fusión de las membranas, el GTP es hidrolizado y la rab3 se convierte en una proteína soluble, capaz de unirse a otras proteínas del axolema denominadas rim y proteínas sensibles al Ca^{2+} como la rabfilina. Poco tiempo después de la fusión, los complejos SNARE se rompen para dar inicio al proceso de recuperación de las vesículas por endocitosis. La disociación del complejo se encuentra mediada por otra serie de proteínas que incluyen la proteína NSF (*N-ethylmaleimide sensitive factor*) y las proteí-

nas solubles accesorias del NSF (SNAP). Las SNAP, de las cuales existen tres tipos de proteínas, parecen envolver el complejo SNARE para que la NSF se fije a éste. Luego un cambio conformacional de la NSF mediado por la hidrólisis de ATP, parece causar la disociación del complejo. La recuperación de las vesículas sucede por un proceso de endocitosis mediado por moléculas de clatrina.

La mayor parte del conocimiento actual sobre los medidores de la liberación de neurotransmisores y su dinámica ha sido obtenido de preparaciones de músculo de rana inervado por motoneuronas espinales. Las fibras de músculo estriado de la rana, así como el de otros vertebrados, incluyendo a los humanos, se encuentran inervadas por los axones mielinizados de numerosas motoneuronas espinales que sintetizan y liberan acetilcolina. La inervación de las fibras se realiza a través de sinapsis especializadas denominadas uniones mioneurales o placas neuromusculares. Como su nombre lo indica, éstas no hacen sinapsis entre neuronas, sino entre una neurona (motoneurona α) y una fibra muscular. Debe en este punto recordarse que una neurona puede inervar más de una fibra muscular. La motoneurona espinal y las fibras musculares que inerva conforman una unidad motora. El tamaño de las unidades motoras varía entre los grupos musculares y está relacionada con la finura de los movimientos que el músculo ejecuta.

La placa neuromuscular es una sinapsis de gran tamaño cuando es comparada con las sinapsis entre neuronas en el sistema nervioso central. Su estructura se encuentra esquematizada en la figura 1-11. En frente de los botones presinápticos, la membrana del miocito presenta una serie de pliegues o indentaciones en cuyos cuellos se expresan numerosos receptores nicotínicos musculares para acetilcolina. Estos receptores son canales iónicos dependientes del ligando permeables al Na^+ y al K^+ . Estructuralmente están conformados por un pentámero de subunidades dispuestas circularmente delimitando un poro central. Cada subunidad cuenta con cuatro segmentos transmembrana, uno de los cuales participa en la formación de la superficie del poro del canal. El receptor contiene dos subunidades α , a cada una de las cuales se fija una molécula de acetilcolina, que se asocian con otros tipos posibles de subunidades entre las cuales se encuentran las subunidades β , δ , ϵ , γ con una configuración característica en la placa neuromuscular de $2\alpha:\beta:\epsilon:\gamma$. La activación de los receptores nicotínicos por acetilcolina produce una respuesta despolarizante en la membrana de miocito, denominado potencial de placa neuromuscular. La despolarización es causada en su gran mayoría por el influjo masivo del Na^+ a la fibra muscular. Por su importancia para la supervivencia de los organismos, estas sinapsis tienden a ser altamente efectivas. Durante cada estímulo se liberan cerca de 200 vesículas, cada una con cerca de 10 000 moléculas de acetilcolina, lo que conlleva, en casi todas las ocasiones, a la producción de potenciales de placas supraumbrales que terminan en potenciales de acción. La liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular y la respuesta de los miocitos a este neurotransmisor pueden estar afectadas en varias enfermedades neurológicas. En general, estas alteraciones producen

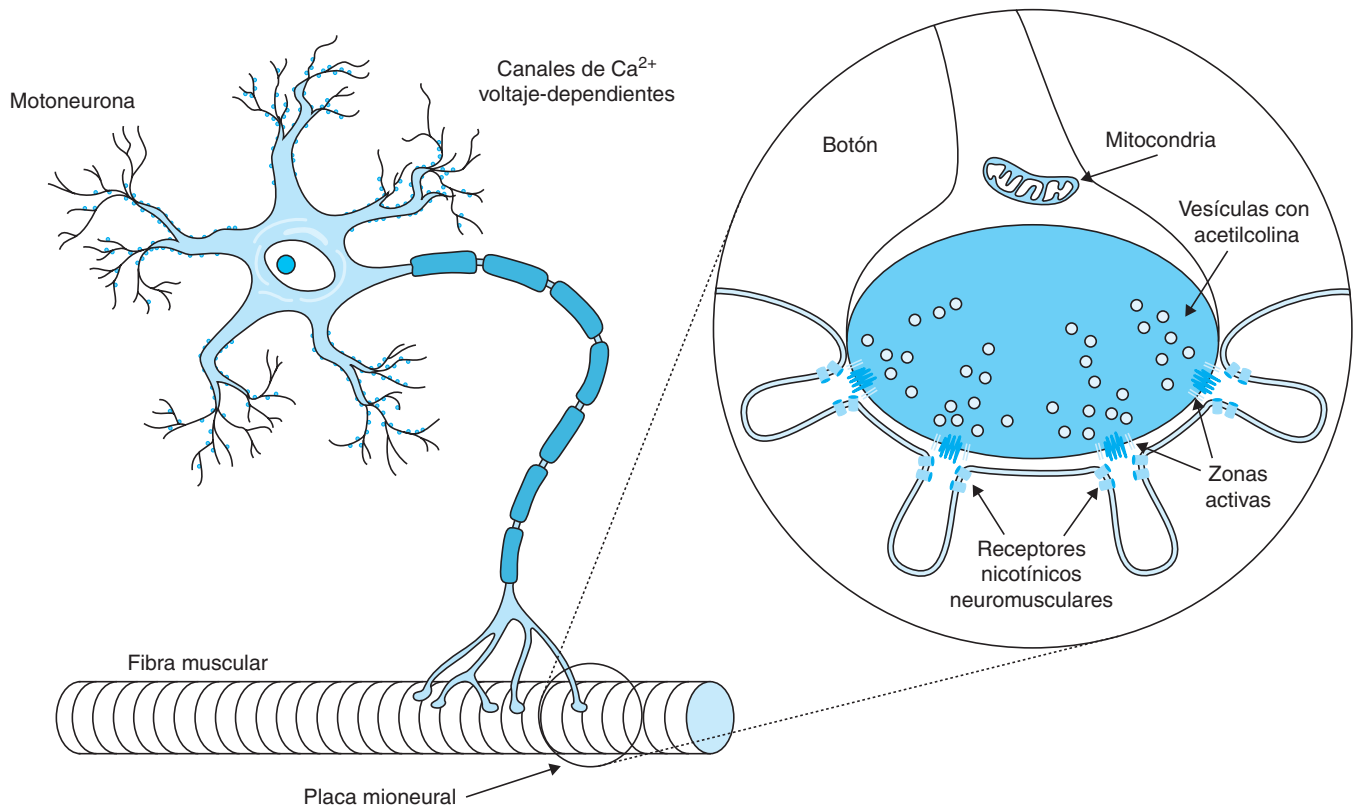


Figura 1-11. Placa neuromuscular.

cuadros clínicos denominados cuadros miasténicos y caracterizados por debilidad y fatiga muscular. Dos condiciones neurológicas con estas características y de origen inmunitario son el síndrome de Eaton-Lambert y la miastenia grave. En el síndrome de Eaton-Lambert, anticuerpos producidos en contra de los canales de Ca^{2+} presinápticos reducen el ingreso de este ion al botón presináptico y disminuye la liberación de vesículas sinápticas sin afectar su contenido de acetilcolina. De manera similar en la miastenia grave, anticuerpos producidos en contra de los receptores nicotínicos de la unión mioneural alteran la actividad de ésta produciendo debilidad muscular. Un efecto similar puede lograrse con la administración de curare. El curare es un veneno ampliamente utilizado por algunas tribus indígenas para la caza, que bloquea de manera irreversible los receptores nicotínicos de la unión mioneural produciendo parálisis muscular.

Utilizando la misma preparación neuromuscular, Katz *et al.*, sentaron las bases de la famosa teoría cuántica de la liberación de neurotransmisor. Según esta teoría, la liberación de los neurotransmisores se realiza en pequeños paquetes denominados cuantos. La liberación de un cuanto produce un potencial postsináptico de placa miniatura con una magnitud fija. Por tanto, la magnitud de los potenciales postsinápticos generados en la placa neuromuscular por un estímulo determinado es siempre un múltiplo entero de la magnitud de un potencial de

placa motora miniatura (~ 0.4 mV) producido por la liberación de un cuanto de acetilcolina. Luego esta teoría hace posible estimar la probabilidad de liberación de neurotransmisores con base en el número de vesículas liberadas durante un impulso (Fang *et al.*, 1994; Doussau *et al.*, 1999; Proux-Gillardeaux *et al.*, 2005; Rizo *et al.*, 2006).

Respuestas postsinápticas

El efecto neuroactivo de los neurotransmisores en las neuronas postsinápticas se produce por la intermediación de proteínas de membrana que son receptores específicos para los neurotransmisores y cumplen la función de traductores de las señales a cambios específicos de la permeabilidad de la membrana o actividad metabólica de la neurona postsináptica. En algunas ocasiones los neurotransmisores son sintetizados en la neurona postsináptica en respuesta a la activación celular y viajan retrógradamente para producir un efecto en la neurona presináptica mediado también por receptores presinápticos. Este fascinante proceso se denomina neurotransmisión retrógrada y es tal vez el caso de moléculas como el óxido nítrico y la adenosina. Asimismo, un neurotransmisor puede actuar sobre su célula productora y regular la liberación de sí mismo o de otros neurotransmisores. Es importante tener en cuenta que una terminal presinápti-

ca puede contener uno o más neurotransmisores que se liberan de manera conjunta. Los receptores que median este proceso se denominan autorreceptores si regulan la liberación de sí mismos o heterorreceptores si regulan la liberación de un neurotransmisor que se colocaliza con éste en la terminal presináptica. Cualquiera sea el efecto del neurotransmisor acoplado a un receptor en una neurona postsináptica, éste recibe el calificativo de respuesta postsináptica.

Los receptores para los neurotransmisores o neuroreceptores son un grupo heterogéneo de complejos polipeptídicos que se expresan en la membrana de la neurona postsináptica y que pueden ser clasificados en dos familias grandes: receptores acoplados a canales iónicos o ionóforos dependientes del ligando y receptores metabotrópicos o acoplados a complejos de proteína G. Los receptores para los neurotransmisores pequeños más frecuentes se encuentran indicados en cuadro 1-4. Los receptores ionóforos dependientes de ligando suelen estar conformados por subunidades de proteínas organizadas de manera circular formando los límites de un canal iónico con permeabilidad selectiva. Sus caracterís-

ticas cinéticas y de selectividad están determinadas por el tipo de subunidades que componen el receptor. Un mismo neurotransmisor puede activar múltiples tipos de ionóforos con múltiples conformaciones, dando origen a un gran repertorio de efectos fisiológicos. Además, las variaciones en la composición de los receptores pueden ser específicas para tejidos, regiones y estados fisiológicos del organismo. En este tipo de receptores, la unión del ligando produce un cambio conformacional que lleva a la apertura del canal y activa el paso de corrientes iónicas desde y hacia el interior de la neurona según el tipo de receptor y ligando. El prototipo de este tipo de receptores es el receptor nicotínico para acetilcolina descrito antes.

Los cambios en la permeabilidad de la membrana pueden tener un efecto despolarizante o hiperpolarizante sobre el potencial de membrana de la neurona postsináptica. Las respuestas despolarizantes se denominan potenciales postsinápticos excitatorios (PPE). La activación de ionóforos selectivos para receptores como el glutamato, el neurotransmisor excitatorio por excelencia en el sistema nervioso, produce típicamente PPE. Los PPE

Cuadro 1-4. Receptores para los principales neurotransmisores clásicos

Neurotransmisores	Tipos de receptores	Receptores ²	Subunidades ³
Aminoácidos:			
Glutamato	Ionotrópico	AMPA	GluR1, GluR2, GluR3, GluR4
		Kainato	GluR5, GluR6, GluR7, KA1, KA2
		NMDA	NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D
	Metabotrópico	Grupo I: mGluR1, mGluR5	
		Grupo II: mGluR2, mGluR3	
		Grupo III: mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8	
GABA	Ionotrópico	GABA-A	α 1-7, β 1-4, γ 1-4, δ , ϵ , ρ 1-3
	Metabotrópico	GABA-B	GABA-B1, GABA-B2
Aminas biógenas:			
Dopamina	Metabotrópico	Tipo D1: D ₁ , D ₅	
		Tipo D2: D ₂ , D ₃ , D ₄	
Serotonina	Ionotrópico	5HT ₃	5HT _{3A} , 5HT _{3B} , 5HT _{3C}
	Metabotrópico	5HT ₁ , 5HT ₂ , 5HT ₄ , 5HT ₅ , 5HT ₆ , 5HT ₇	
Noradrenalina Adrenalina	Metabotrópico	α ₁	
		α ₂	
		β ₁	
		β ₂	
		β ₃	
Histamina	Metabotrópico	H1, H2, H3, H4 ¹	
Otros:			
ACh	Ionotrópico	Nicotínico muscular, nicotínico neuronal	α 1-9, β 1-4, γ , δ
	Metabotrópico	Muscarínicos: M1, M5; M2, M3, M4	

¹ Descrito fuera del sistema nervioso.

² Las isoformas de los receptores no han sido incluidas.

³ Aplica para los ionóforos dependientes del ligando con excepción del receptor GABA-B.

pueden o no generar un potencial de acción si se producen en suficiente cantidad y en un tiempo determinado como para llevar a la membrana a su umbral de despolarización. Esta posibilidad se facilita por el hecho que los potenciales postsinápticos pueden sumarse. La sumatoria puede ser de tipo espacial o temporal. En la primera, varias fibras aferentes cercanas se activan en un intervalo de tiempo corto y llevan a la adición de los potenciales postsinápticos. En el segundo mecanismo una sola terminal sináptica dispara de manera repetida y a una frecuencia suficiente como para que los potenciales se sumen y generen una respuesta del tipo de los potenciales de acción. Las respuestas hiperpolarizantes se denominan potenciales postsinápticos inhibitorios (PPI). El GABA, principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso, produce típicamente PPI. Estos cambios de potencial pueden ser registrados y cuantificados mediante técnicas de pinzamiento de voltaje o corriente utilizando microelectrodos o electrodos extracelulares.

Los receptores metabotrópicos son proteínas con siete segmentos transmembrana acoplados a proteínas G triméricas. La unión del ligando con el receptor activa la proteína G y la cascada de segundos mensajeros correspondiente produciendo múltiples efectos en la neurona entre los cuales se encuentra la activación o bloqueo de canales iónicos, cambios en la excitabilidad de la neurona y activación o bloqueo de la transcripción génica, entre otros. Los efectos de la activación de los receptores metabotrópicos depende del tipo de receptor y tipo de proteína G acoplada. El acoplamiento del receptor puede variar según el tejido, la región dentro del tejido y el estado funcional de la neurona. Debe en este punto tenerse en cuenta que un mismo neurotransmisor puede activar múltiples tipos de receptores metabotrópicos, y que un mismo receptor puede tener efectos fisiológicos múltiples. Estas características favorecen la heterogeneidad y especificidad de las respuestas sinápticas en el sistema nervioso y permiten una amplia gama de mecanismos de modulación.

Aunque ambos tipos de receptores pueden producir cambios en la permeabilidad de la membrana y la activación de corrientes iónicas que favorecen o no la excitabilidad de la neurona, existe una diferencia fundamental entre los potenciales postsinápticos mediados por estos receptores. Los potenciales postsinápticos mediados por los ionóforos dependientes del ligando suelen ser rápidos, mientras que los mediados por receptores metabotrópicos suelen ser lentos o tardíos. La rapidez de los potenciales se debe a la naturaleza misma del receptor. En los ionóforos la activación produce casi de manera inmediata un cambio en el potencial de membrana mediado por corrientes iónicas. Por tanto, estos receptores suelen producir potenciales postsinápticos rápidos. Los receptores metabotrópicos, por el contrario, pueden producir los cambios de potencial sólo luego de la activación de la proteína G acoplada que después mediante un segundo mensajero, puede activar o inactivar canales iónicos. Estas respuestas sinápticas suelen ser lentas o retardadas. Los receptores metabotrópicos para los neurotransmisores pequeños más frecuentes se encuentran indicados en el cuadro 1-4 (Seamans y Yang, 2004).

Terminación de la señal de los neurotransmisores

Para la adecuada transmisión de la información en el sistema nervioso, tan importante es la activación de los receptores por los neurotransmisores como la terminación oportuna de su efecto. Un factor fundamental en este proceso es la regulación de la cantidad de neurotransmisor disponible para la activación de receptores en la hendidura sináptica. Algunos neurotransmisores como la acetilcolina sufren degradación enzimática luego de su disociación del receptor (la acetilcolinesterasa degrada la acetilcolina en las sinapsis colinérgicas). El neurotransmisor también puede difundir afuera de la hendidura. Más prevalente es la captura o recaptura de las moléculas de neurotransmisor por proteínas de membrana que actúan como transportadores en las neuronas postsinápticas, astrocitos y neuronas postsinápticas, respectivamente. Las proteínas recaptadoras son importantes blancos terapéuticos en enfermedades neuropsiquiátricas como depresión y trastornos de la ansiedad. Los principales mecanismos de terminación de las señales de los neurotransmisores clásicos o neuromodulares se encuentran indicados en el cuadro 1-3 (Partilla *et al.*, 2006).

CARACTERÍSTICAS DE LOS NEUROTRANSMISORES MÁS IMPORTANTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor localizado en la gran mayoría de proyecciones nerviosas excitatorias del sistema nervioso en los vertebrados. De acuerdo con lo anterior, las proyecciones excitatorias originadas en la corteza cerebral, las conexiones intrínsecas (células granulares/fibras paralelas) y excitatorias del cerebelo, y las sinapsis del sistema visual, todas usan glutamato como neurotransmisor. En el cerebro el glutamato es sintetizado a partir de dos fuentes principales: la glucosa vía el ciclo de Krebs y la transaminación de α -oxoglutarato, y la glutamina que es sintetizada por las células gliales y convertida por la glutaminasa en glutamato. Una vez sintetizado, el glutamato es almacenado en vesículas sinápticas de las cuales es liberado en respuesta a la despolarización neuronal en un proceso mediado por el Ca^{2+} . En el cerebro existen cuatro compartimientos almacenadores de glutamato: el compartimento transmisor, el compartimento glial, el compartimento precursor del GABA, y el compartimento metabólico. La concentración promedio de glutamato en el cerebro es aproximadamente de 10 mM. Los receptores de glutamato median el proceso de excitación neuronal rápida en la mayoría de las sinapsis del sistema nervioso central y una activación anormal de estos receptores puede ser neurotóxica y es causante de la patogénesis de una cantidad importante de enfermedades neurológicas que se analizarán más adelante en esta obra. En términos generales, existen dos tipos de receptores de glutamato: ionotrópicos (formados por proteínas oligo-

méricas que originan canales catiónicos), y metabotrópicos (los cuales se encuentran conectados con sistemas intracelulares de segundos mensajeros). Los receptores ionotrópicos se dividen en tres subclases de acuerdo con el agonista más importante: *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato (AMPA) y kainato. Los receptores NMDA son permeables al calcio. La activación de estos receptores requiere de glicina y son bloqueados por el Mg^{+2} . La activación de estos canales durante la isquemia cerebral y otras entidades como la epilepsia ocasiona un aumento significativo en la concentración intracelular de calcio con muerte neuronal. Por todo lo anterior, se considera que la inhibición de estos canales puede tener un efecto neuroprotector en el paciente con isquemia, epilepsia y otras condiciones caracterizadas por la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El GABA fue originalmente identificado como un producto del metabolismo de las plantas y de algunos microorganismos. No obstante lo anterior, en 1950 se encontró que el GABA es también un constituyente normal del sistema nervioso central, que con excepción de la retina no se encuentra en cantidades apreciables en ningún otro tejido. Desórdenes en la neurotransmisión mediada por el GABA han sido implicados en la patogénesis de un número extenso de enfermedades neurológicas incluyendo la enfermedad de Huntington, el parkinsonismo, la epilepsia, la esquizofrenia, la demencia y las discinesias tardías. El GABA se forma a partir de la α -descarboxilación del ácido *L*-glutámico en una reacción que es catalizada por la descarboxilasa del ácido glutámico, una enzima que está presente únicamente en el sistema nervioso central y en la retina. De acuerdo con sus propiedades farmacológicas, en los vertebrados existen dos tipos de receptores para el GABA: GABA-A y GABA-B. Los receptores GABA-A son los más prevalentes y los mejor caracterizados. Muy pronto después de su descubrimiento se evidenció que dos receptores GABA-A son parte de un macrorreceptor que envuelve un canal para el cloruro y un sitio activo para las benzodiazepinas. De acuerdo con lo anterior, aquellos medicamentos que se unen al receptor de benzodiazepinas y aumentan la entrada de cloruro se llaman agonistas, en tanto que aquellos que después de unirse al receptor disminuyen el flujo de cloruro se califican como antagonistas (p. ej., el flumazenil). La importancia farmacológica de este descubrimiento ha sido definitiva para el entendimiento del mecanismo de acción de muchas sustancias, así como de su efecto en el funcionamiento del sistema nervioso como por ejemplo en pacientes con encefalopatía secundaria al uso de medicamentos. En contraste con lo anterior, los receptores GABA-B no son abundantes en el sistema nervioso central y no están asociados con un canal de cloruro, y al contrario parecen estar unidos a sistemas de segundos mensajeros relacionados con los canales de Ca^{+2} y el K^{+} . Se ha sugerido que el equilibrio entre la transmisión glutamatérgica y GABAérgica es esencial para el mantenimiento de la homeostasis de los circuitos neurales. Este

equilibrio es mantenido de manera parcial por otros neurotransmisores como las aminas biógenas, que actúan como neuromoduladores. Los neuromodulares son moléculas neuroactivas que no producen, por sí solos, cambios significativos de la actividad basal de las neuronas, pero si aumentan o disminuyen las respuestas evocadas por otros neurotransmisores como glutamato y GABA.

Dopamina

La dopamina es un importante neurotransmisor y modulador sináptico sintetizado y liberado por neuronas localizadas en la sustancia negra, el área ventral del tegmento mesencefálico, la retina, el núcleo arqueado del hipotálamo, y el bulbo olfatorio. La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina, la cual debe atravesar la barrera hematoencefálica para luego convertirse en *L*-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) en una reacción catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Finalmente, la DOPA se convierte en dopamina en presencia de la enzima descarboxilasa de aminoácidos *L*-aromáticos. La dopamina se libera de la terminal nerviosa en un proceso dependiente del calcio en respuesta al potencial de acción. La liberación de dopamina también está regulada por la acción de moduladores presinápticos. Luego de ser liberada de la terminal nerviosa, la dopamina es convertida en ácido dihidrofenilacético en presencia de la enzima monoaminoxidasa (intraneuronal) o en ácido homovalínico debido a la acción combinada de las enzimas monoaminoxidasa y catecol-O-metiltransferasa (extracelular). Los circuitos dopaminérgicos pueden clasificarse en tres categorías: a) sistemas ultracortos (interplexiforme de las neuronas amacrin [une las capas plexiformes interna y externa de la retina], y periglomerular [presente en el bulbo olfatorio]); b) circuitos intermedios (tuberohipofisial, incertohipotalámico y periventricular); y c) circuitos largos (aquellos que conectan las células dopaminérgicas de la sustancia negra y del tegmento ventral con el *neostriatum*, la corteza límbica [circuito mesocortical], y otras estructuras del sistema límbico [sistema mesolímbico]). Los receptores de dopamina se clasifican en dos: postsinápticos (por lo general presentes en células no dopaminérgicas) y presinápticos (presentes en células dopaminérgicas). De acuerdo a sus características funcionales y farmacológicas, los receptores postsinápticos se dividen en D1 y D2. Los receptores D1 median el efecto de la dopamina sobre la estimulación de la enzima adenilatociclasa, en tanto que la activación de los receptores D2 tiene un efecto inhibitorio en la función de esta enzima. Las alteraciones de la vía dopaminérgica nigroestriatal son la base fisiopatológica de la enfermedad de Parkinson. En esta enfermedad hay una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y una disminución de su efecto inhibitorio sobre las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado, que da origen a un cuadro clínico caracterizado por rigidez, bradicinesia y temblor. Además, alteraciones de la dopamina a nivel frontal han sido propuestas como uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes de la esquizofrenia. De acuerdo con lo anterior, una cantidad significativa de medicamentos empleados para el

tratamiento sintomático de este desorden complejo tienen actividad antidopaminérgica.

Noradrenalina y adrenalina

La noradrenalina y la adrenalina son parte de la familia de las catecolaminas, las cuales se sintetizan a partir de la tirosina en el cerebro, las células cromafines, y los nervios y ganglios del sistema nervioso simpático. En este punto debe recordarse que la noradrenalina es el neurotransmisor por excelencia de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático. La síntesis de estas catecolaminas comienza con la conversión de tirosina en DOPA en presencia de la enzima tirosina hidroxilasa. A nivel central, la noradrenalina es sintetizada por un grupo de neuronas en el *locus ceruleus* que emiten proyecciones a todo el sistema nervioso. Alteraciones de la neurotransmisión mediada por este neurotransmisor están asociadas a enfermedades del afecto como depresión, trastornos de ansiedad y procesos fisiológicos como el estado de alerta, atención y respuestas al estrés. Numerosos antidepressivos bloquean la recaptación de noradrenalina en las sinapsis.

Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es un neuromodulador importante en patologías del afecto como depresión, espectro de trastornos de la ansiedad, adicciones y trastornos del control de impulsos. Se estima que solamente 1 a 2% del total de la concentración de serotonina se encuentra en el cerebro. De hecho, la gran mayoría de la serotonina se encuentra por fuera del sistema nervioso central, en las plaquetas, los mastocitos, y las células enterocromafines. La serotonina no cruza la barrera hematoencefálica. En consecuencia, las células cerebrales deben sintetizar su propia 5-HT. El triptófano es el sustrato para la síntesis de serotonina, y se ha demostrado que este aminoácido cruza la barrera hematoencefálica utilizando un sistema de transporte especial. El triptófano es hidrolizado a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) en presencia de la enzima triptófano hidroxilasa. Muy pronto después de su síntesis, el 5-HTP es descarboxilado a serotonina por la misma enzima que descarboxila la DOPA. El catabolismo de la serotonina se hace a través del sistema de monoaminoxidasa. El producto de esta reacción es variable pero en la mayoría de los casos es ácido 5-hidroindolacético. Las neuronas que contienen serotonina se localizan en grupos en la línea media o en la región del rafe del puente y de la porción superior del tallo encefálico. Además de lo anterior, neuronas con 5-HT también han sido identificadas en el área postrema y en la porción más caudal del *locus ceruleus* al igual que en los núcleos interpedunculares. Los receptores de serotonina se dividen en cuatro subgrupos: 5-HT1 (1A, 1B, 1C, 1D), 5-HT2, 5-HT3 y 5-HT4. Los receptores 5-HT1A son abundantes en el hipocampo, en el *septum*, en la amígdala, en el hipotálamo y en la corteza, y se considera que están íntimamente unidos al proceso de regulación de las emociones. Los receptores 5-HT1B y 5-HT1D se encuentran

ampliamente distribuidos en los núcleos de la base, particularmente en el globo pálido y en la sustancia negra. Se cree que estos receptores desempeñan una función fundamental en el control de la liberación de serotonina de la terminal presináptica. Los receptores 5-HT1C se encuentran en los plexos coroideos en donde se ha postulado que regulan la composición del líquido cefalorraquídeo. Los receptores 5-HT2 se encuentran distribuidos en la neocorteza, al igual que en el *claustrum*, el sistema límbico, en los núcleos de la base y en los núcleos olfatorios. Los 5-HT3 se localizan en los nervios periféricos y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal, en donde se ha propuesto que cumplen una función importante en la regulación de la nocicepción. Estos receptores también se encuentran localizados en alta densidad en el área postrema en donde se considera que cumplen una función importante en la regulación de la emesis. Debe en este punto recordarse que los diversos antieméticos utilizados en la práctica clínica bloquean estos receptores. Finalmente, los receptores 5-HT4 se han identificado en grupos celulares en el hipocampo. La caracterización de los receptores de serotonina ha desempeñado un papel muy importante en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de diversas entidades neurológicas. Tal es el caso del tratamiento de las psicosis (con antagonistas de los receptores 5-HT2 y 5-HT1C como la clozapina), la migraña (con antagonistas de los receptores 5-HT1D como el sumatriptán), y la emesis (con antagonistas de los receptores 5-HT3 como el ondansetrón). Además de lo anterior, los medicamentos inhibidores de la recaptura de serotonina son antidepressivos altamente efectivos y ampliamente utilizados en la práctica clínica.

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) ha sido identificada como un neurotransmisor desde 1920, y es producida en una reacción catalizada por la enzima colina acetiltransferasa en la cual la interacción entre acetilCoA y colina resulta en la síntesis de ACh y CoA. La enzima colina acetiltransferasa se encuentra en concentraciones elevadas en los núcleos interpedunculares, el núcleo caudado, la retina, el epitelio corneal, y las raíces nerviosas centrales. Luego de su producción, la ACh es degradada por un grupo de enzimas conocidas como acetilcolinesterasas (AChE). La inhibición farmacológica de las AChE ha sido importante no solamente para el diseño de insecticidas sino también de medicamentos para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer. Los receptores colinérgicos se dividen en muscarínicos y nicotínicos los cuales se encuentran en el cerebro y en la unidad neuromuscular. Las sinapsis colinérgicas se encuentran principalmente en los ganglios autonómicos, en las sinapsis posganglionares parasimpáticas, y en la unidad neuromuscular. En el sistema nervioso central la ACh se encuentra en las colaterales de las células de Renshaw en la médula espinal y en tres sistemas en el cerebro: a) circuitos locales, principalmente aquellos que conectan el núcleo caudado, el núcleo accumbens, el putamen y el tubérculo olfatorio; b) el complejo colinérgico del prosencéfalo (compuesto

por los núcleos septales mediales, banda diagonal, sustancia innominada, campo preóptico magnocelular y el núcleo basal de Meynert); y c) el complejo colinérgico pontomesencefalotegmental (compuesto por los núcleos del tegmento pedunculopontino y laterodorsal, además de la formación reticular medular y los núcleos vestibulares y cerebelares profundos). La disfunción del sistema colinérgico ha sido implicada en un gran número de enfermedades neurológicas entre las cuales se encuentran la enfermedad de Alzheimer, la miastenia grave, el síndrome de Eaton-Lambert, la disautonomía familiar, y la enfermedad de Huntington (caracterizada por la degeneración de interneuronas colinérgicas tipo 2 de Golgi en el cuerpo estriado).

Neuropéptidos

Los neuropéptidos constituyen un grupo muy extenso (más de 100 a la fecha) de sustancias con acción neurotransmisora. Algunos miembros de este grupo de neurotransmisores son el factor liberador de corticotropina, la vasopresina, la hormona liberadora de tirotrina, la sustancia P, el neuropéptido Y, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo, y la somatostatina, entre otros. Algunos péptidos han sido identificados primero fuera del sistema nervioso e investigaciones posteriores han demostrado un rol en la transmisión de información nerviosa.

FUNDAMENTOS DE NEUROINMUNOLOGÍA

El sistema nervioso cumple una función esencial en el control de los organismos y de su comportamiento dada su capacidad para la transmisión y procesamiento de información derivada de sus constituyentes funcionales principales: las neuronas y sus ensamblajes. Las neuronas tienen poca o ninguna capacidad de división y regeneración. Por tanto, el daño del tejido nervioso puede llevar a importantes pérdidas funcionales; en consecuencia, los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria local en el SNC deben ser efectivos, confinados y restringidos para no causar daño tisular. De ahí surge el primer concepto del SNC como tejido "inmuno-privilegiado" al estar separado del flujo sanguíneo por un sistema endotelial especializado: la barrera hematoencefálica (BHE) (Kim *et al.*, 2006).

En el SNC hay supervivencia de los tejidos trasplantados, ausencia de drenaje linfático convencional y en condiciones normales no existen poblaciones de linfocitos en el parénquima cerebral, no hay expresión de moléculas de clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés *Major Histocompatibility Complex*), y además existe un escaso número de células presentadoras de antígeno. No obstante lo anterior, se ha demostrado producción de algunas citocinas y quimiocinas en condiciones basales, existen-

cia de células dendríticas principalmente en meninges, y fagocitosis por parte de células como la microglia, los pericitos y macrófagos perivascuales, las cuales pueden activarse rápidamente posterior a su estimulación con diversas moléculas. También se ha documentado drenaje de antígenos del SNC a la periferia y la existencia de un tráfico bajo aunque continuo de linfocitos T específicos. Todo lo anterior indica que el SNC no tiene el "privilegio" inmunitario inicialmente atribuido al cerebro y la médula espinal (Hickey, 2001; Kim and de, 2005; Owens *et al.*, 2005; McMahon *et al.*, 2006; Frohman *et al.*, 2006).

NEUROGLIA Y LA RESPUESTA INMUNITARIA LOCAL

Existe una comunicación constante entre los sistemas nervioso e inmunitario caracterizada por una continua vigilancia del tejido nervioso y de su entorno. Esta función, que se observa durante condiciones fisiológicas y patológicas, está mediada en gran parte por la neuroglia. Aunque éste es un proceso de gran complejidad, su entendimiento es de vital importancia para el neurólogo clínico, especialmente en la aproximación terapéutica de enfermedades del sistema nervioso caracterizadas por disfunción del sistema inmunológico. En consecuencia, a continuación se analizarán los elementos más importantes del proceso de vigilancia inmunitaria en el SNC, y el papel de su disfunción en la patogénesis de diferentes entidades neurológicas.

Microglia y su papel en la respuesta inmunitaria innata local: neuroprotección y neurotoxicidad

La microglia son las células encargadas de la respuesta inmunitaria innata en el sistema nervioso central. Debido a su origen en la médula ósea, esta población de células comparte marcadores de superficie con los fagocitos como por ejemplo CD45, CD11a y CD11b, y receptores FC (CD64), entre otros. La microglia puede actuar como células presentadoras de antígenos aunque de manera normal no expresan moléculas de clase I y II del MHC. No obstante lo anterior, la expresión de estas moléculas aumenta rápido después de la estimulación con citocinas como el interferón γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Una de las características fundamentales de las células presentadoras de antígenos, también presente en la microglia, es la presencia de moléculas coestimuladoras como CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), necesarias para la segunda señal de estimulación de los linfocitos T posterior al encuentro con el antígeno (Town *et al.*, 2005). La presencia de receptores *toll-like* o TLR en la microglia demuestra su papel como principales inductores de inmunidad innata. Los TLR hacen parte del grupo de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR, por sus siglas en inglés), los cuales se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Existen más de 10 TLR descritos en

humanos dentro de los cuales está el TLR4 que en compañía de CD14 reconocen el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas. La unión de LPS a CD14/TLR-4 genera señales intracelulares que determinan la translocación nuclear del factor NF- κ B, el cual es el principal inductor de transcripción de factores proinflamatorios incluyendo citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- β , quimiocinas como IL-8, CCL2 (MCP-1) y CCL5 (RANTES), enzimas como ciclooxigenasa 2 (COX-2) y óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y moléculas de adhesión. La molécula CD14/TLR-4 es expresada en el plexo coroideo y en los órganos circunventriculares los cuales responden rápidamente a la estimulación con LPS. La producción de sustancias proinflamatorias originadas por este estímulo puede alcanzar la microglia en el parénquima cerebral por la ausencia de BHE en esta región. La microglia a su vez responde activándose y produciendo más sustancias proinflamatorias (Glezer *et al.*, 2007). No obstante lo anterior, en el SNC la inmunidad innata tiene mecanismos de control local como los glucocorticoides endógenos, proteínas inhibitorias de la señalización intracelular (inhibidores de NF- κ B) y citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β .

La capacidad de fagocitosis de la microglia se refleja por la presencia de receptores involucrados en este proceso como receptores para complemento (CR, del inglés *complement receptor*), receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas (Fc γ R, del inglés *Fc gamma receptors*), receptores tipo *scavenger* (SR, del inglés *Scavenger Receptor*) y receptores para manosa (MR, del inglés *Mannose Receptors*). Posterior a la fagocitosis de macromoléculas, microorganismos y detritos tisulares, se induce la activación de la vía de producción de radicales intermediarios del oxígeno (RIO) como el ion superóxido (O $_2^-$) y el peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$) a través del sistema NADPH oxidasa y la producción de óxido nítrico (NO) por acción de la iNOS. Estos radicales libres pueden alterar la bicapa lipídica de las membranas biológicas y es un mecanismo de defensa importante contra microorganismos. Sin embargo, estos radicales también pueden actuar como sustancias neurotóxicas. El aumento de la expresión de estos receptores para fagocitosis y la activación de la microglia parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas del SNC como en la enfermedad de Alzheimer y en el sistema nervioso periférico como en la neuropatía diabética, donde se ha demostrado que la acumulación de proteínas alteradas dentro de la microglia induce señales intracelulares que aumentan las sustancias proinflamatorias y radicales libres. Mecanismos similares han sido propuestos para explicar algunos de los daños neuronales observados en las enfermedades desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple) por la acumulación de mielina fagocitada en la microglia. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra son altamente susceptibles a productos derivados de la activación de la microglia y este mecanismo se cree importante en la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson. No obstante, a pesar que la activación de la microglia representa un efecto neuroprotector al inducir una respuesta inmunitaria

innata, el exceso de esta respuesta y el aumento de los mecanismos efectores pueden ocasionar neurotoxicidad (Block y Hong, 2005; Sanders y De, 2007).

Astroцитos: entre la inmunidad innata y la modulación de la respuesta inmunitaria específica

Los astroцитos secretan citocinas como IL-1 β , IL-6, IFN- β , TGF- β y TNF- α . De igual forma, son las principales fuentes de quimiocinas como CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES) y CXCL10 (IP-10). Las citocinas y quimiocinas pueden ser inducidas a través de la estimulación de los astroцитos con IL-1 β , producida durante un proceso inflamatorio o por la estimulación del receptor TLR-3 que une RNA de doble cadena, presente en algunos virus. La estimulación de los astroцитos a través del TLR-3 induce la activación de iNOS con la subsecuente producción de NO la cual altera la permeabilidad de la BHE, proceso que se presenta durante la inflamación del SNC (Farina *et al.*, 2007). En las lesiones desmielinizantes, como por ejemplo en la esclerosis múltiple, se ha demostrado la presencia de gliosis con astroцитos productores de CCL2 y CXCL10 (Lassmann *et al.*, 2007). Estas quimiocinas además de actuar mediante un mecanismo autocrino, induciendo más producción de citocinas y quimiocinas, también pueden atraer y activar microglia/macrófagos para que fagociten la mielina. Por ejemplo, las quimiocinas CCL5 y CXCL10 favorecen la migración y posterior activación de monocitos y linfocitos T al SNC. La inhibición de la secreción de estas quimiocinas por parte de los astroцитos es uno de los mecanismos de acción propuestos para el IFN- β como tratamiento para la esclerosis múltiple. Los astroцитos expresan diferentes moléculas asociadas a fagocitosis, entre ellas el receptor para manosa (MR), el cual es considerado la vía de entrada independientemente del CD4 para el VIH en los astroцитos. Otros marcadores de endocitosis como los receptores tipo *scavenger* están implicados en la degradación de β -amiloide y su déficit podría implicarse en su acumulación y la formación de placas que se observa en la enfermedad de Alzheimer (Owens *et al.*, 2005; Prat and Antel, 2005; Barnett and Sutton, 2006).

El papel de los astroцитos en la inducción de la inmunidad específica del SNC ha sido controversial, especialmente como células presentadoras de antígenos inductoras de la activación de los linfocitos T CD4 $^+$ por medio de las moléculas de clase II del MHC. Existe una subpoblación de astroцитos que expresan moléculas de clase II, los cuales provienen de células precursoras denominadas O-2A encontradas en la región subventricular y que comparten linaje con oligodendrocitos. Sin embargo, no ha sido demostrada en astroцитos la presencia de las moléculas coestimuladoras de linfocitos T como CD80 y CD86. En condiciones normales los astroцитos no expresan moléculas de clase I y II pero éstas son reguladas de forma rápida en presencia de IFN- γ . Aunque *in vitro* se ha demostrado la presentación de antígenos derivados de proteínas de mielina en el contexto de moléculas de clase II del MHC a clones de linfocitos T CD4 $^+$, su papel *in vivo* aun no ha sido totalmente determinado. Los astroцитos

también colaboran con los linfocitos B en el SNC produciendo BAFF (factor activador de linfocitos B asociado al TNF), molécula que se encuentra aumentada en el LCR de pacientes con esclerosis múltiple (Farina *et al.*, 2007). En la actualidad se considera a los astrocitos como las células centrales en la neuroinflamación y como un componente primordial en la patogénesis de la esclerosis múltiple. El efecto de sustancias proinflamatorias sobre los astrocitos puede inducir aumento de la permeabilidad de la BHE y la producción de quimiocinas para atraer linfocitos T y macrófagos. Además, los astrocitos podrían actuar como presentadores de antígenos a los linfocitos T (Dong and Benveniste, 2001; Farina *et al.*, 2007). En consecuencia los astrocitos se consideran un blanco celular fundamental para el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos en procesos inflamatorios del SNC.

Oligodendrocitos: los aceptores de los factores solubles de la respuesta inmunitaria

Debido a su función biológica, los oligodendrocitos son células con un bajo nivel de división celular y están protegidos del daño inmunitario. Evidencia de esto es su capacidad de inducir apoptosis en células efectoras inmunitarias y su resistencia a la apoptosis y citotoxicidad mediada por complemento y perforinas. Del mismo modo, los oligodendrocitos están protegidos por factores producidos por neuronas y astrocitos como el factor neurotrófico ciliar (CNTF, del inglés *ciliary neurotrophic factor*) y el factor inhibidor de leucemia (LIF, del inglés *leukemia inhibitory factor*). Los oligodendrocitos no expresan moléculas de clase II y las moléculas de clase I del MHC pueden ser inducidas por la presencia de IFN- γ aunque de forma más lenta comparada con su inducción en la microglia y astrocitos (Lassmann *et al.*, 2007).

Los oligodendrocitos son susceptibles a la infección viral como en el caso del poliomavirus JC y pueden ser blanco de ataque de los linfocitos T CD8⁺. Sin embargo, presentan moléculas de superficie que pueden inhibir la activación de la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8⁺. En condiciones normales estas células presentan diversos receptores para citocinas y quimiocinas las cuales participan en el desarrollo, diferenciación, y supervivencia celular, y en condiciones patológicas en la reparación y remielinización. Los oligodendrocitos expresan receptores para citocinas como IL-4, IL-6, IL-10 e IL-12, las cuales pueden estar aumentadas en pacientes con esclerosis múltiple y en quienes se detectan los receptores para IL-18 e IFN- γ .

Respuesta inmunitaria sistémica y su efecto en el SNC

La presencia de la BHE regula la entrada de las células desde la circulación sistémica al LCR y al parénquima del SNC. En condiciones que inducen aumento de la permeabilidad de la BHE como traumatismo, tumores, inflamación e infecciones, se producen factores quimio-tácticos y expresión de moléculas de adhesión que permiten que los leucocitos migren e inicien interacciones

con la neuroglia y las neuronas (Kim *et al.*, 2006). El avance del conocimiento de la respuesta inmunitaria en el SNC se ha dado en gran medida por el estudio de la patogénesis de la esclerosis múltiple, una enfermedad crónica autoinmunitaria caracterizada por pérdida de la mielina y una respuesta inmunitaria celular (linfocitos T CD4⁺) y humoral contra proteínas componentes de la mielina (Lassmann *et al.*, 2007). Mecanismos similares se encuentran en el modelo de la enfermedad en animales denominado encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE). La EAE puede ser desencadenada por la inmunización activa con proteínas o péptidos derivados de la mielina o por transferencia pasiva de clones de linfocitos T CD4⁺ específicos de antígenos de la mielina, en ambos casos aumenta la permeabilidad de la BHE con la filtración de células inflamatorias y desmielinización (Steinman and Zamvil, 2005). En humanos también se puede desencadenar una respuesta inmunitaria en el SNC por infecciones virales como virus del herpes, poliomavirus JC, VIH y el virus del sarampión, los cuales pueden causar infección persistente.

Macrófagos y células dendríticas

Estas células, en conjunto con los linfocitos B, expresan moléculas de clase II del MHC y son consideradas las células presentadoras de antígenos profesionales. Las células dendríticas son una población heterogénea en su origen y son consideradas las presentadoras de antígeno más eficientes del sistema inmunitario. Se han identificado macrófagos y células dendríticas en el SNC normal en las meninges, plexo coroideo y otras regiones del SNC principalmente de localización perivascular. Existen macrófagos perivascuales en la BHE identificados por la presencia del marcador CD163. Durante el proceso inflamatorio en la esclerosis múltiple, los macrófagos pueden ser atraídos por quimiocinas como CCL2 y CCL5. Estas células, además de su papel en fagocitosis de la mielina y los detritos celulares, contienen metaloproteinasas como la MMP-9 preformada y almacenada en gránulos, cuya actividad enzimática está asociada con la permeabilidad de la BHE. La MMP-9 se encuentra aumentada en el LCR de los pacientes con esclerosis múltiple y se asocia con recaídas de la enfermedad, por lo que se considera que la inhibición de esta enzima es uno de los mecanismos de acción del tratamiento con IFN- β . Las células dendríticas son originadas en la médula ósea y al llegar a la sangre periférica se dividen en dos fenotipos debido a la presencia de la integrina CD11c y el receptor para IL-3 (CD123): las células dendríticas mieloides (CD11c⁺/CD123⁻) y las plasmocitoides (CD11c⁺/CD123⁺). Ambos fenotipos son encontrados en el SNC durante procesos infecciosos e inflamatorios (Frohman *et al.*, 2006; McMahon *et al.*, 2006). Las células dendríticas sufren un proceso de maduración por el cual disminuyen su actividad fagocítica y aumentan su capacidad de presentación antigénica. Este proceso está asociado con el aumento de moléculas de clase II del MHC y coestimuladores como CD80 y CD86. En los tejidos de pacientes con esclerosis múltiple se encuentran agregados de linfocitos T y B perivascu-

lares asociados con células que expresan la molécula CD35⁺, un marcador de células dendríticas foliculares (CDF), las cuales se encargan de la presentación de antígenos a los linfocitos en los centros germinales de los ganglios linfáticos. El origen de estas CDF es controversial pero se consideran derivadas de microglia/macrófagos por efecto de citocinas y quimiocinas producidas durante el proceso inflamatorio; a su vez estas CDF ayudan a la diferenciación de linfocitos B a plasmocitos secretores de anticuerpos (Uccelli *et al.*, 2005).

Linfocitos T CD4⁺

Los linfocitos T no se encuentran normalmente en el SNC, sin embargo, se ha descrito que linfocitos T CD8⁺ específicos de antígenos virales pueden patrullar el parénquima cerebral. Los linfocitos que migran al SNC central presentan marcadores de activación celular y marcadores de migración como la integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4 o CD49d). Esta última molécula permite la localización de los linfocitos en el SNC. De hecho el bloqueo de $\alpha 4$ por medio de un anticuerpo monoclonal es una de las aproximaciones terapéuticas recientemente utilizadas para disminuir la infiltración celular en la esclerosis múltiple (EM). A pesar de que la frecuencia de linfocitos T CD4⁺ específicos de antígeno de la mielina parece ser similar en sangre de donadores normales y pacientes con EM, la diferencia radica en el grado de activación celular y la presencia de marcadores de migración. De forma reciente se ha sugerido la presencia de linfocitos T CD8⁺ específicos de antígenos de mielina en la participación del daño al SNC; en este caso los pacientes con EM presentan mayores frecuencias de estas células que los donadores normales. Los linfocitos T CD4⁺ se clasifican de acuerdo al perfil de citocinas producidas; es así como los linfocitos CD4⁺ vírgenes se transforman en células efectoras Th1 en presencia de la IL-12, producida por macrófagos y células dendríticas, secretando IFN- γ y TNF- α . En presencia de IL-4 los linfocitos se convierten a células efectoras Th2 con secreción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. La respuesta Th1 se asocia con inmunidad celular (activación de linfocitos y macrófagos) mientras que la respuesta Th2 se asocia a la producción de anticuerpos. En el SNC en condiciones normales la neuroglia produce citocinas del perfil Th2 como IL-4, IL10 y no existe producción basal de IFN- γ , la cual es detectada sólo cuando aumenta la permeabilidad de la BHE y el SNC es infiltrado por linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺.

En la EM el ataque inmunitario al SNC durante la fase aguda es mediado por la respuesta Th1. Los linfocitos CD4⁺ específicos de la mielina encuentran el antígeno en el SNC presentado por células que expresan antígenos del complejo de histocompatibilidad clase II las cuales secretan IFN- γ que mejora el procesamiento y la presentación antigénica, activa macrófagos y aumenta la secreción de sustancias proinflamatorias. La aplicación de IFN- γ en humanos para el tratamiento de la EM mostró una exacerbación de las lesiones y los síntomas, mientras que en modelos animales la ausencia de IFN- γ disminuye los efectos agudos de la EAE. En el modelo de EAE se demostró la presencia de una tercera población de linfocitos T CD4⁺, denominada Th17, que en presencia de

IL-23 secreta IL-17. En ratones que carecen de IL-23 e IL-17 no se puede inducir EAE. (Langrish *et al.*, 2004). En humanos se ha demostrado la presencia de población de linfocitos Th17 en pacientes con EM lo cual ha llevado a considerarlos un nuevo blanco para el tratamiento de esta enfermedad. El acetato de glatiramer es una mezcla de tetrapéptidos que puede inhibir la presentación antigénica mediante el enganche del receptor de la célula T o TCR de los linfocitos CD4⁺ específicos de antígenos de mielina, impidiendo su activación. En ensayos clínicos, éste no sólo bloquea la activación de la respuesta Th1, sino también aumenta la población de linfocitos T reguladores CD4⁺/CD25⁺ la cual inhiben la proliferación de los linfocitos T CD4⁺.

Linfocitos B y la respuesta humoral intratecal

Una de las características fundamentales del LCR de los pacientes con esclerosis múltiple es la presencia de bandas oligoclonales que indican la presencia de células secretoras de anticuerpos en el SNC. La producción intratecal de anticuerpos también está presente en infecciones virales del SNC como en aquellas producidas por el virus herpes y el virus del sarampión. En la esclerosis múltiple hay producción de anticuerpos contra proteínas de la mielina, principalmente contra la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) y la proteína básica de la mielina. Comparado con la sangre periférica, existe un mayor nivel de anticuerpos antimielina y linfocitos B de memoria en el LCR de estos pacientes, lo que sugiere su producción local en el SNC. En procesos inflamatorios del SNC se ha descrito que poblaciones de linfocitos B maduros pueden migrar al SNC, alojarse y diferenciarse a linfocitos B de memoria y plasmocitos secretores de anticuerpos. Esta formación de tejido linfóide ectópico es similar a lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunitarias como en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. Una representación de la interacción del SNC con el sistema inmunitario se esquematiza en la figura 1-12.

Respuesta inmunitaria local comparada con la respuesta inmunitaria sistémica

La respuesta inmunitaria tanto innata como específica puede causar pérdida estructural o funcional del tejido nervioso con consecuencias devastadoras para el organismo. Por tanto, es natural que la autorregulación de la respuesta inmunitaria en el SNC sea más rigurosa que en la periferia. Con el tiempo se han podido determinar y proponer mecanismos moduladores de la respuesta inmunitaria a nivel local. En el cuadro 1-5 se resumen estos mecanismos.

BASES MOLECULARES DE LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE

El aprendizaje y la memoria son fenómenos multidimensionales relacionados con el control del comportamiento

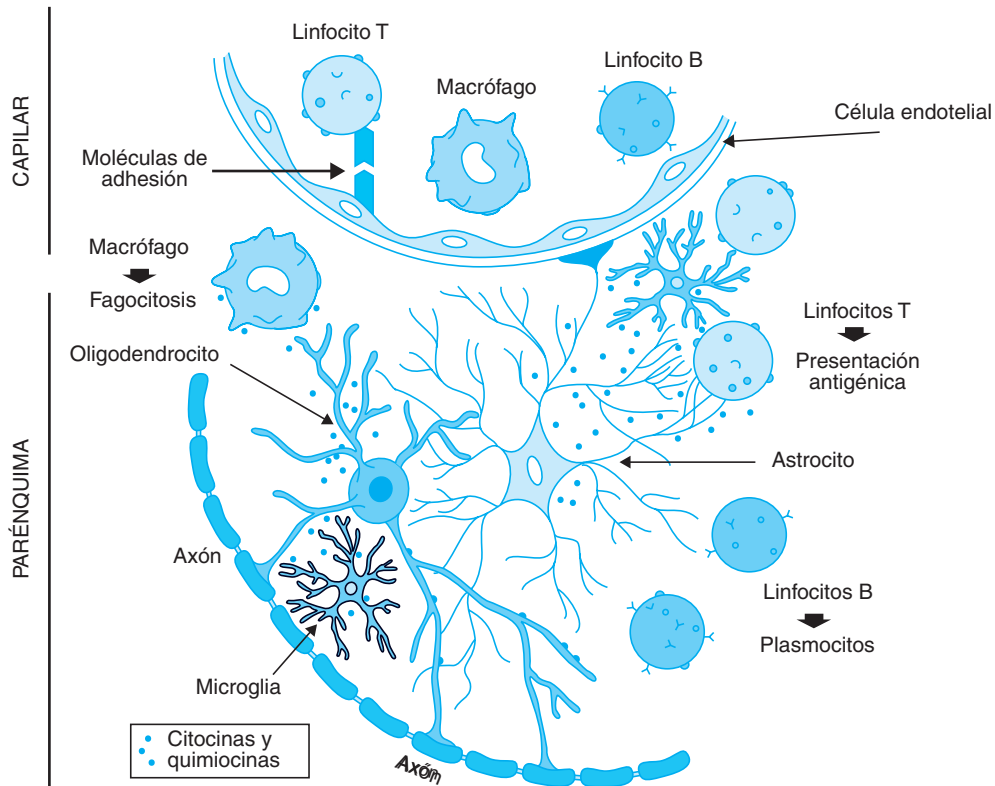


Figura 1-12. Representación general de la interacción entre el sistema inmunitario y la neuroglia en condiciones patológicas. Los leucocitos se adhieren a las células endoteliales por medio de moléculas de adhesión y migran atraídos por las quimiocinas. A su vez las sustancias inflamatorias aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los linfocitos T reconocen antígenos presentados por macrófagos/microglia y potencialmente por los astrocitos. Los macrófagos/microglia estimulados fagocitan y producen citocinas y quimiocinas. Los linfocitos B maduros encuentran el medio adecuado y se transforman en plasmocitos productores de anticuerpos ayudados por factores solubles producidos por los astrocitos. Las citocinas y quimiocinas producidas actúan sobre las diferentes poblaciones celulares incluidos los oligodendrocitos.

Cuadro 1-5. Mecanismos de modulación de la respuesta inmunitaria en el sistema nervioso

Mecanismo	Efecto
Hormonas (glucocorticoides) Liberación de neuropéptidos	Incremento de los mecanismos antiinflamatorios
Inducción de muerte celular programada vía FAS/FAS ligando y TRAIL/receptores TRAIL	Eliminación de células infiltrantes Remoción rápida de restos celulares Ausencia de inflamación
Producción basal de citocinas tipo Th2 (IL-4 e IL-10)	Control de la respuesta de tipo Th1 (IFN- γ)
Falta de expresión de moléculas de clase I y II del MHC	No hay presentación antigénica No hay activación de linfocitos T
Falta de producción de mediadores de la inflamación	No hay activación de microglia Limitada migración de leucocitos
Presencia de inhibidores de la citotoxicidad celular	Se inhiben linfocitos NK y T CD8 ⁺
Resistencia a la perforina y el complemento	No hay daño de la membrana celular
Expresión limitada de receptores de citocinas en neuronas adultas	Ausencia de las funciones efectoras
Secreción de metaloproteinasas (MMP) por la microglia	Remodelación del tejido Control de niveles de citocinas

de los organismos. El aprendizaje se define como el proceso mediante el cual el comportamiento de los organismos es modificado con base en la experiencia. El aprendizaje asociativo y el no asociativo, son dos formas en las que el comportamiento se modifica con base en la experiencia. Existen varios tipos de aprendizaje no asociativo: habituación y sensitización. En la habituación se produce una disminución en la respuesta comportamental frente a un estímulo nuevo que es presentado de manera repetida. En la sensitización, por el contrario, se presenta una facilitación de una respuesta habituada o no frente a un estímulo primario específico, luego de la presentación de un segundo estímulo inespecífico nocivo o de gran intensidad. El aprendizaje asociativo incluye los procesos de condicionamiento clásico y operante del comportamiento. Una característica fundamental de estos tipos de aprendizaje es la formación de contingencias entre los estímulos presentados al organismo.

La memoria hace referencia a los procesos de codificación, consolidación, almacenamiento y recuperación de la información aprendida. Específicamente, la memoria puede ser definida como aquellos procesos cognitivos mediante los cuales la información aprendida es codificada en el sistema nervioso, persiste de manera variable, y puede ser evocada de manera voluntaria. Existen diferentes tipos de memoria: la memoria explícita o declarativa que incluye la

memoria a corto plazo cuyo contenido puede formar parte de la memoria a largo plazo luego de su consolidación. Tradicionalmente, la memoria a largo plazo se subdivide en episódica y semántica. Se ha definido un segundo tipo de memoria como memoria implícita o no declarativa que incluye la memoria procedimental asociativa, la no-asociativa y el *priming*. Dado que la adquisición y recuperación de la información adquirida a través de la sensitización, habituación y aprendizaje condicionado no son procesos conscientes, éstos son considerados parte de la memoria implícita o no declarativa. Sin embargo, algunas formas de aprendizaje asociativo pueden involucrar memoria declarativa, por lo menos en los seres humanos.

El proceso de construcción de la memoria y la modificación secundaria del comportamiento acorde con la experiencia, está relacionado con cambios estructurales y funcionales, a corto y a largo plazo, en la transmisión sináptica y circuitos neurales asociados. Dos modelos animales han sido fundamentales para el estudio y comprensión de la neurobiología de la memoria y el aprendizaje: los reflejos protectores de retracción del sifón y branquia de la *Aplysia californica*, y la potenciación a largo plazo en el hipocampo de los mamíferos (Kandel, 2001; Llinas, 1988).

REFLEJOS PROTECTORES DE RETRACCIÓN DEL SIFÓN Y BRANQUIA DE *APLYSIA CALIFORNICA*

Caracterización comportamental

Los reflejos de retracción del sifón y la branquia en la *Aplysia californica* son comportamientos de defensa o protección, en los cuales la estimulación táctil del sifón o su manto produce una contracción refleja del sifón y la branquia dentro de la cavidad del manto. Las respuestas de la branquia y del sifón sufren modificaciones transitorias y a largo plazo a través del aprendizaje. Por ejemplo, durante la habituación, la estimulación repetida del sifón o el manto resulta en la reducción progresiva de la respuesta contráctil de la branquia. De manera contraria, la administración de un estímulo intenso y nocivo a la cabeza o cola del molusco produce una sensitización o deshabitación de la respuesta retráctil en respuesta a estímulos subsiguientes del sifón. Además de habituación, deshabitación o sensitización, los reflejos de retracción pueden experimentar condicionamiento clásico. En estos casos, estímulos táctiles o eléctricos aplicados al sifón (estímulo condicionado) que sean pareados con una descarga eléctrica a la cola del animal (estímulo no condicionado), que normalmente aumenta la respuesta contráctil de la branquia (respuesta no condicionada), produce eventualmente un aumento en la respuesta de la branquia en ausencia de la estimulación a la cola (respuesta condicionada).

Circuito neuronal

La piel del sifón de *Aplysia californica* se encuentra iner-

vada por un conjunto de 24 neuronas sensitivas, denominadas células LE. Sus cuerpos neuronales se encuentran localizados en el ganglio abdominal del molusco, cerca de las neuronas que forman el brazo eferente del arco reflejo que media la contracción de la branquia. El manto y el sifón se encuentran inervados por subpoblaciones de neuronas diferentes. La distribución diferencial de la inervación es el sustrato para el condicionamiento de las respuestas reflejas de estos órganos. Las células LE establecen contactos monosinápticos y polisinápticos con subpoblaciones de motoneuronas (p. ej., neuronas L7, LDS, RDS, LBS, LFS) que proveen inervación al sifón mismo (6 motoneuronas) y a la branquia (figura 1-13). Los contactos monosinápticos entre células LE y las motoneuronas son excitatorios. Los contactos polisinápticos son, por el contrario, tanto excitatorios, como también inhibitorios y están mediados por un grupo considerable de interneuronas. Estas neuronas son causantes en gran medida por el influjo aferente a las motoneuronas. De hecho, su exclusión resulta en la reducción considerable (~75%) del potencial postsináptico compuesto registrado en las motoneuronas en respuesta a un estímulo táctil del sifón. Las neuronas sensitivas LE establecen contactos sinápticos excitatorios con las interneuronas L25, R25, L34, L16 y L29. Existen dos subcircuitos neuronales con base en la conectividad celular de sus componentes. Las interneuronas L25 y R25 son neuronas que disparan en ráfagas y median los movimientos de respiración de la branquia. Estas neuronas establecen contactos sinápticos excitatorios con tres interneuronas inhibitorias: L33a, L33b y L26. Éstas a su vez contactan motoneuronas que inervan el sifón y el manto (p. ej., LBS, LDS, RDS y L7). Las células L34, L30, L29 y L16 presentan una alta interconectividad. La neurona L16 es una de las más importantes interneuronas inhibitorias del circuito y establecen contactos sinápticos con las motoneuronas LFS y la interneurona L29. Estas neuronas son activadas por las neuronas LE y por neuronas de la cola. La activación de la interneurona L16 produce inhibición heterosináptica (es decir, la actividad de un circuito lleva a la modificación de la actividad de un circuito diferente) de los potenciales postsinápticos en la neurona L7. Las interneuronas excitatorias L29 y L34 se encuentran acopladas eléctricamente. La interneurona L29 recibe aferencias de las neuronas LE y puede ser activada de manera energética por la estimulación de la cola, la cual es un tipo de estímulo sensitizador. Dos neuronas adicionales (no indicadas en la figura), L22 y L28, actúan de manera sinérgica con L29 para facilitar el potencial postsináptico durante la sensitización de la respuesta motora de la branquia. Adicionalmente, L29 se conecta de manera recíproca con L30, una interneurona inhibitoria. Las neuronas L29 median potenciales postsinápticos motores duales y pueden producir activaciones prolongadas de las motoneuronas. Estas sinapsis excitatorias pueden experimentar potenciación posttetánica (facilitación del potencial postsináptico luego de estímulo repetitivo a alta frecuencia).

Además de las neuronas L29, la facilitación presináptica (es decir, facilitación de la liberación de neurotransmisor por una terminal presináptica producida por

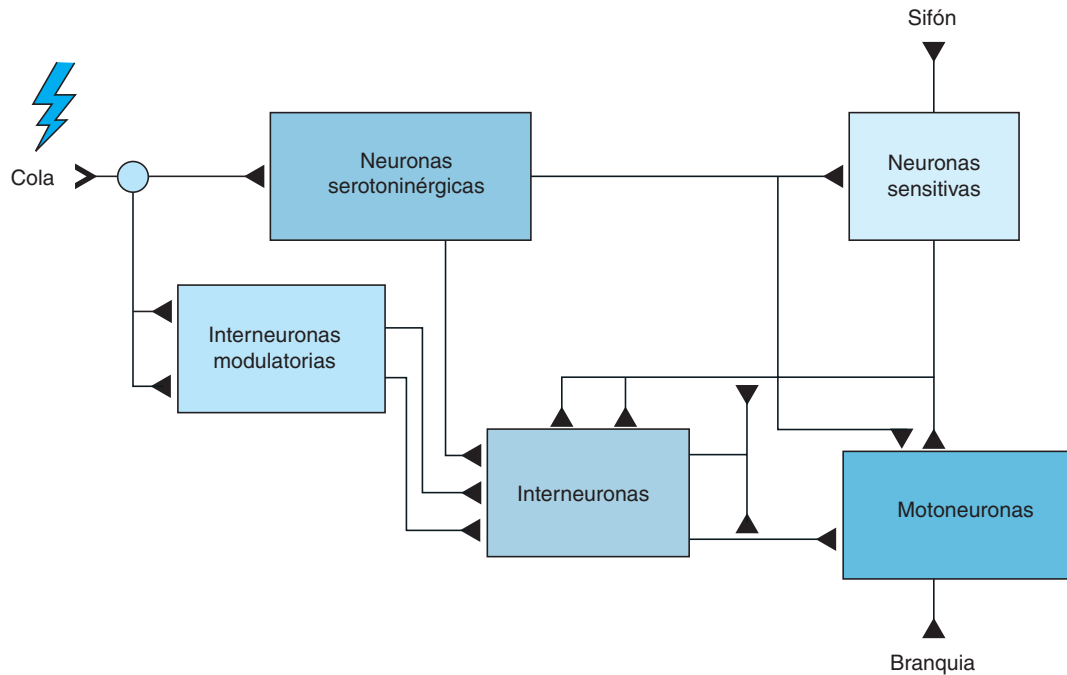


Figura 1-13. Diagrama simplificado del circuito neural que media los reflejos de retracción del sifón y la branquia en *Aplysia californica*. Algunas células no han sido incluidas en el diagrama. Las neuronas sensitivas que inervan el sifón y su manto establecen contactos monosinápticos y polisinápticos con las motoneuronas de la branquia. Los contactos polisinápticos suceden a través de una serie de interneuronas excitatorias e inhibitorias. Grupos celulares anexos modulan por mecanismos presinápticos las aferencias a las interneuronas y motoneuronas. Estos mecanismos de modulación están involucrados en diferentes formas de aprendizaje (Kandel, 2001).

una aferencia al botón liberador) de los potenciales postsinápticos de las motoneuronas que inervan la branquia puede ser mediada por dos grupos neuronales adicionales. Existe un grupo de neuronas serotoninérgicas (células CB1) localizadas en el ganglio cerebral del molusco, cuya activación produce facilitación del potencial postsináptico de las motoneuronas. La activación de las células CB1 en respuesta a un estímulo táctil reproduce los efectos de la administración de un estímulo sensitivo a la cabeza o la cola del animal. Las células sensitivas de la cabeza y de la cola transmiten información a las células CB1 en el ganglio cerebral. Éste a su vez se proyecta a través de las conectivas (haces de fibras nerviosas) pleuroabdominales al ganglio abdominal que contiene las sinapsis con las motoneuronas e interneuronas del circuito reflejo de la branquia. También se ha demostrado que dos péptidos (SCPA y SCPB) con acción cardioactiva pueden promover los potenciales postsinápticos en las motoneuronas por un mecanismo de facilitación presináptica similar al de la serotonina. Subgrupos de células productoras de estos péptidos han sido localizados en los hemiganglios bucales del molusco.

Fisiología sináptica y farmacología

Una de las grandes ventajas de estudiar la neurobiología de la memoria y aprendizaje en la *Aplysia californica*, es que es más fácil establecer correlaciones entre los cambios comportamentales y los fenómenos biológicos, dada la relativa simplicidad de los circuitos neuronales que

median el comportamiento. Como se discutió antes, la habituación es una forma de aprendizaje no asociativo. Tiene, como la sensitización, una fase temprana y otra tardía. En la habituación a corto plazo, los potenciales postsinápticos decrecen en amplitud por un mecanismo de depresión homosináptica, es decir, una reducción en el número de cuantos liberados por las terminales presinápticas en cada descarga de la neurona. La reducción en el número de cuantos obedece a la depleción en las poblaciones de vesículas presinápticas listas para liberarse en respuesta a la estimulación repetida de la terminal. En este orden de ideas, un periodo de descanso de la terminal o ausencia de actividad permite la recuperación de la población de vesículas y, por tanto, la amplitud del potencial postsináptico.

La sensitización o deshabitación, por el contrario, se caracteriza por un aumento de la transmisión sináptica secundario a la administración de un estímulo sensitizador o inductores equivalentes (p. ej., serotonina, SCP o activación de las células L29). La sensitización a corto plazo es un fenómeno heterosináptico. Los estímulos sensibilizadores activan la liberación de serotonina, péptidos tipo SCP y neuronas como las L29. Estos mediadores aumentan la eficacia de la sinapsis por medio de facilitación presináptica. Estudios adicionales han demostrado que la serotonina desempeña un papel fundamental en el proceso de facilitación presináptica. Luego de su liberación, la serotonina se une por lo menos a dos tipos de receptores acoplados a la proteína G. La activación de estos recep-

tores, dependientes del ligando, produce un aumento de la señalización intracelular mediado por dos cadenas de segundos mensajeros-efectores que incluyen: AMP cíclico (proteína cinasa A [PKA] y fosfolipasa C), inositol trifosfato, y diacil glicerol (proteína cinasa C, PKC). La PKA fosforila e inactiva los canales de K^+ rectificadores retardados y tipo S. Esta inactivación aumenta la excitabilidad de las neuronas y la duración del potencial de acción. La PKC también inactiva los canales de K^+ rectificadores retardados. Por tanto, el aumento de la liberación de neurotransmisor durante la facilitación presináptica ocurre por factores múltiples incluidos un aumento de la duración del potencial de acción que permite un mayor influjo del Ca^{2+} a la terminal presináptica, activación de los canales tipo L de Ca^{2+} en la terminal, y un efecto sinérgico de la PKA y la PKC sobre los mecanismos de exocitosis de neurotransmisores y movilización activa de vesículas sinápticas desde sus lugares de reserva a la población de vesículas listas para ser liberadas. No obstante, la participación de la PKA y la PKC son diferenciales según el estado previo de la terminal. La mediación de PKA es más importante en terminales no deprimidas y luego de exposiciones breves a la serotonina. La PKC, por el contrario, es más efectiva en terminales deprimidas o expuestas por periodos prolongados a la serotonina. Adicionalmente, los péptidos SCP activan otros receptores de membrana acoplados a la proteína G y a las cascadas de señalización intracelular dependientes de AMP cíclico.

Los cambios comportamentales descritos anteriormente son mediados por cambios en la efectividad sináptica y no se afectan por la aplicación de moléculas inhibitorias de las síntesis de proteínas. La sensibilización, deshabitación o habituación a largo plazo dependen de la síntesis de proteínas y de la remodelación estructural de las neuronas presinápticas y postsinápticas. La síntesis de proteínas se inicia con la translocación de la PKA activada y el reclutamiento de la proteína cinasa mitógena activada (MAPK, del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*) al núcleo celular. La translocación depende de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico. Una vez en el núcleo, la PKA y la MAPK fosforilan al CREB-1 (*cAMP Response Element Binding Protein-1*), que luego se une a los elementos CRE (*cAMP response element*) en las regiones promotoras de la transcripción de genes tempranos. Dentro de este grupo de genes tempranos se encuentra uno que codifica para una proteína denominada ubiquitina hidrolasa, que realiza una función de retroalimentación positiva sobre la transcripción ya que activa permanentemente la PKA, aun en bajas concentraciones de AMP cíclico. Otro gen temprano activado en este proceso es el C/EBP (*CCAAT Enhancer Binding Protein*), el producto del cual crea un puente entre la activación de los genes tempranos y la transcripción de genes intermedios y tardíos autosostenida e independiente de las concentraciones de AMP cíclico. Los productos de los genes intermedios y tardíos incluyen factores tróficos necesarios para la remodelación estructural de las terminales sinápticas y la formación de nuevos contactos sinápticos entre neuronas del circuito.

Los mecanismos moleculares que median los cambios sinápticos agudos y permanentes en el condicionamiento

clásico son un poco diferentes a los descritos antes para los tipos de aprendizaje no asociativo. El pareamiento de los estímulos condicionados y no condicionados lleva a la activación en serie de neuronas facilitadoras. En este caso, la activación regulada de estos elementos produce un grado mayor de facilitación presináptica y es dependiente de la actividad de las terminales. A nivel molecular, la presentación del estímulo condicionado aumenta las concentraciones intracelulares del Ca^{2+} en la terminal presináptica. El Ca^{2+} se une con la calmodulina, formando complejos que coestimulan la síntesis de AMP cíclico, tal y como lo hace la serotonina y los péptidos SCP, y aumentan la liberación de glutamato de las neuronas sensitivas. Por tanto, el AMP cíclico se considera un detector de actividad simultánea en las neuronas sensitivas. El glutamato liberado de las terminaciones sensitivas activa receptores no NMDA y NMDA en las neuronas postsinápticas. Los receptores NMDA no son activados en los procesos de habituación o sensitización, ya que la magnitud de la despolarización no es suficiente para remover el bloqueo dependiente de voltaje del Mg^{2+} sobre estos canales. En el caso del condicionamiento clásico, los receptores NMDA se activan, permitiendo el influjo de Ca^{2+} y el aumento de sus concentraciones en el elemento postsináptico. Este fenómeno estimula la síntesis de moléculas neurotransmisoras retrógradas como el óxido nítrico, que propicia la facilitación de la liberación de neurotransmisor en la terminal presináptica (Castellucci *et al.*, 1970; Kupfermann *et al.*, 1970; Bliss y Gardner-Medwin, 1973; Trudeau y Castellucci, 1992; Byrne y Kandel, 1996; Frost y Kandel, 1995).

POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO EN EL HIPOCAMPO DE LOS MAMÍFEROS

El concepto de potenciación a largo plazo (PLP) se ha transformado en un término genérico para una o más situaciones en las que una sinapsis se vuelve más efectiva como resultado de la actividad previa. En los experimentos iniciales en el hipocampo de un conejo, se describió como la estimulación de la vía perforante en el hipocampo con un tren de estímulos de alta frecuencia produce un aumento en la transmisión sináptica en las células granulares de la circunvolución dentada. Estos datos confirmaron la existencia de un fenómeno en el que la fuerza de la relación entre elementos transmisores de información varía según su actividad. La asociación entre PLP y la memoria se origina de dos conceptos: uno teórico y otro clínico-experimental. La PLP representa la demostración biológica de los principios de las sinapsis descritos por Hebb, según los cuales: "*cuando un axón A es lo suficientemente cercano para excitar una célula B o toma parte en su activación de manera repetida o consistente, un proceso de crecimiento o cambio metabólico tiene lugar en una o ambas células de tal forma que la eficiencia de A en la activación de la célula B está aumentada*".

Circuito neuronal, fisiología sináptica y farmacología

La PLP puede ser inducida en cualquiera de las tres vías sinápticas principales del hipocampo: la vía perforante, la vía de las fibras musgosas y las colaterales de Schaffer (figura 1-14). La vía perforante se origina principalmente de las neuronas glutamatergicas en la lámina II de la corteza entorrinal y se proyecta de manera laminar a través del subículo a las células granulares de la circunvolución dentada y a la región CA3 del hipocampo. Esta vía lleva la gran mayoría de la información sensorial de las cortezas polimodales hacia la formación hipocámpica. Su estimulación produce potenciales postsinápticos excitatorios (glutamatergicos) en las dendritas de las células granulares. La vía de las fibras musgosas está compuesta por los axones amielínicos de las células granulares de la circunvolución dentada. Estas neuronas se proyectan a la porción proximal de las dendritas de las neuronas piramidales en la región CA3 del hipocampo y a otras células en la capa polimórfica. Las sinapsis de las fibras musgosas sobre las neuronas tienen una mayor área de superficie para el establecimiento de zonas activas, comparada con otras sinapsis del hipocampo. Durante cada estímulo, 5 a 10 cuantos de neurotransmisor glutamato son liberados a la hendidura sináptica. Además de glutamato, iones Zn^{2+} y péptidos opiodes pueden ser liberados de estas sinapsis. La cercanía de la terminal sináptica con el soma y la cantidad de neurotransmisor liberado en la sinapsis favorecen la generación de potenciales postsinápticos de gran magnitud en las neuronas de la región CA3. Por tanto, un número menor de fibras musgosas son necesarias para activar las neuronas piramidales comparado con las fibras de la vía perforante o las colaterales

de Schaffer. Las neuronas piramidales en la capa CA3 del hipocampo se proyectan masivamente a las neuronas piramidales de la región CA1, así como también a otras regiones adyacentes dentro de la capa CA3, estableciendo múltiples circuitos de alimentación excitatoria en el hipocampo. Las proyecciones hacia las neuronas en la capa CA1 se denominan colaterales de Schaffer. Las neuronas piramidales de la capa CA1 son neuronas glutamatergicas que a su vez se proyectan nuevamente hacia el subículo en la corteza entorrinal.

El desarrollo de la PLP en el hipocampo es específico en las sinapsis. La PLP en las fibras musgosas es no asociativo, mientras que la PLP en las otras sinapsis sí lo es. La principal diferencia entre estas dos formas de PLP es que en las fibras musgosas este fenómeno no depende de la activación de los receptores NMDA o del aumento de las concentraciones intracelulares del Ca^{2+} en la célula postsináptica. La inducción de la PLP está mediada por el aumento de las concentraciones del Ca^{2+} en la terminal presináptica que permite la formación de complejos Ca^{2+} -calmodulina y la activación cruzada de la síntesis de AMP cíclico. No obstante, existe controversia sobre el rol de las concentraciones intracelulares del Ca^{2+} en la terminal presináptica. Posteriormente otros moduladores de la PLP han sido descritos. La PLP en esta vía se asocia a un aumento en la probabilidad de liberación de neurotransmisores, así como también a cambios estructurales como formación de nuevas zonas activas, activación de sinapsis silenciosas, no descritas antes en las fases iniciales de la PLP. Al contrario, la inducción de la PLP en otras sinapsis del hipocampo es dependiente de la activación de receptores NMDA para glutamato. El glutamato liberado en respuesta a la estimulación prolongada e intensa de las vías aferentes, origina la activación de los recepto-

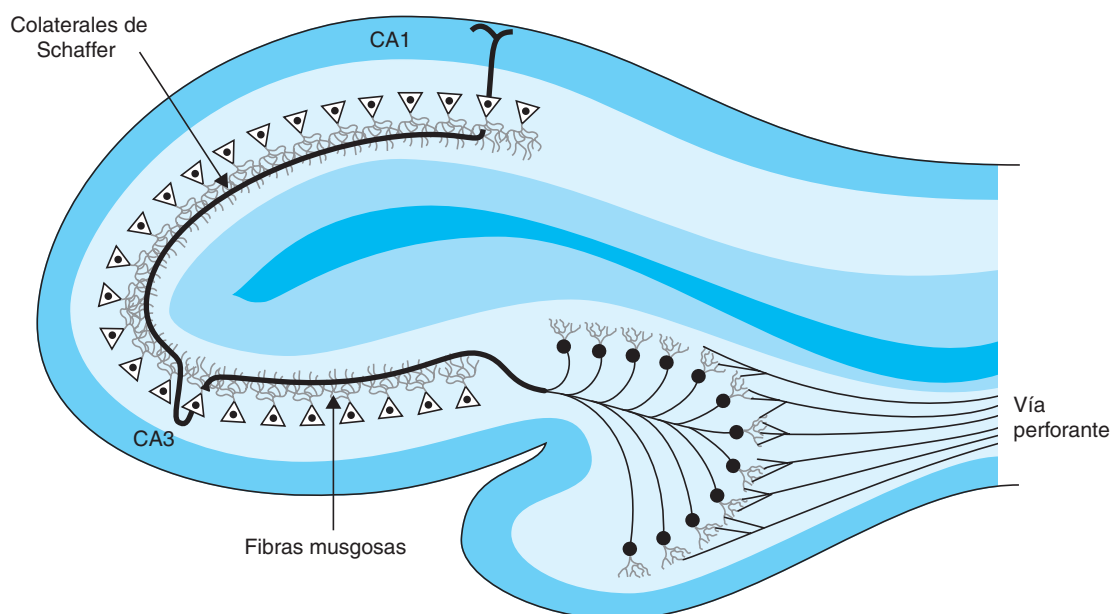


Figura 1-14. El hipocampo.

res no NMDA (AMPA y kainato). La apertura de estos receptores acoplados a canales iónicos lleva a la despolarización local de la neurona postsináptica. De ser suficiente, esta despolarización libera el bloqueo del Mg^{2+} de los receptores NMDA activados en presencia de glutamato y glicina. El influjo del Ca^{2+} a través de estos receptores despolariza las células y produce mayor liberación del Ca^{2+} de las reservas intracelulares, creando un mecanismo de retroalimentación positiva. El aumento del Ca^{2+} intracelular es un paso fundamental en la inducción de la PLP en estas sinapsis. La aplicación de sustancias quelantes del Ca^{2+} en el interior de las neuronas bloquea la inducción de la PLP. El Ca^{2+} forma complejos con la calmodulina que a su vez, activan cinasas como la CaMKII y la PKC. La CaMKII luego fosforila las subunidades GluR1 de los receptores AMPA y aumenta su afinidad por el glutamato y su conductancia. Asimismo, la fosforilación por parte de la CaMKII sobre receptores parece modular la migración de receptores silentes desde el citoesqueleto a la membrana de las espinas dendríticas. Como estos cambios postsinápticos se correlacionan con la facilitación de la liberación presináptica de neurotransmisor, se postula que neurotransmisores retrógrados como el óxido nítrico o adenosina pueden estar involucrados en la inducción de la PLP.

La PLP dependiente de los receptores NMDA se caracteriza por: cooperatividad, especificidad sináptica y

asociatividad. La primera propiedad hace referencia al hecho que varias fibras aferentes deben estar activas al mismo tiempo para que la membrana alcance un estado de despolarización que permita remover el bloqueo del Mg^{2+} de los receptores NMDA. En este orden de ideas, especificidad sináptica hace referencia al hecho que la PLP sólo tendrá lugar en los elementos postsinápticos que estuvieron activos durante la inducción. Finalmente, asociatividad significa que tanto el elemento presináptico como el postsináptico deben estar activos para la inducción de la PLP, un principio que se articula con los postulados de Hebb.

La inducción de la PLP es similar a los procesos tempranos de la sensitización, deshabitación y habituación en la *Aplysia californica*, en que no se afecta por inhibidores de la síntesis de proteínas. No es igual en las fases posteriores de este fenómeno, caracterizadas por transcripción génica activa. La activación de la transcripción se relaciona con las cascadas de señalización dependientes de AMP cíclico y las cinasas dependientes de los complejos Ca^{2+} -calmodulina. La síntesis de proteínas es necesaria para lograr cambios estructurales a largo plazo que promuevan la formación de nuevos contactos sinápticos y zonas activas (Pinsker *et al.*, 1973; Liao *et al.*, 1995; Malenka y Nicoll, 1997; Nguyen y Kandel, 1997; Reid *et al.*, 2004).

REFERENCIAS

- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E: Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.
- Barnett MH, Sutton I: The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift. *Curr Opin Neurol* 2006;19:242-247.
- Baumann N, Pham-Dinh D: Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 2001;81:871-927.
- Bhatheja K, Field J: Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1995-1999.
- Blankenship JE: Neurophysiology. Philadelphia, PA: Mosby. 2003:22.
- Bliss TV, Gardner-Medwin AR: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:357-374.
- Block ML, Hong JS: Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol* 2005;76:77-98.
- Boillee S, Vande VC, Cleveland DW: ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006;52:39-59.
- Bruni JE: Ependymal development, proliferation, and functions: a review. *Microsc Res Tech* 1998;41:2-13.
- Byrne JH, Kandel ER: Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci* 1996;16:425-435.
- Castellucci V, Pinsker H, Kupfermann I, Kandel ER: Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1970;167:1745-1748.
- Catterall WA: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988;242:50-61.
- Chan WY, Kohsaka S, Rezaie P: The origin and cell lineage of microglia: new concepts. *Brain Res Rev* 2007;53:344-354.
- Chevalier-Larsen E, Holzbaur EL: Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:1094-1108.
- Clark BA, Monsivais P, Branco T, London M, Hausser M: The site of action potential initiation in cerebellar Purkinje neurons. *Nat Neurosci* 2005;8:137-139.
- Dong Y, Benveniste EN: Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36:180-190.
- Doussau F, Humeau Y, Vitiello F, Popoff MR, Poulain B: Analysis of synaptic neurotransmitter release mechanisms using bacterial toxins. *J Soc Biol* 1999;193:457-467.
- Doyle DA, Morais CJ, Pfuetzner *et al.*: The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 1998;280:69-77.
- Fang Y, Durgerian S, Basarsky TA, Haydon PG: GTP-binding proteins: necessary components of the presynaptic terminal for synaptic transmission and its modulation. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1994;29:121-132.
- Farina C, Aloisi F, Meinl E: Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol* 2007;28:138-145.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS: Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-955.
- Frost WN, Kandel ER: Structure of the network mediating siphon-elicited siphon withdrawal in *Aplysia*. *J Neurophysiol* 1995;73:2413-2427.

- Glezer I, Simard AR, Rivest S:** Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neuroscience* 2007; 147:867-883.
- Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ:** Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch* 1981;391:85-100.
- Hering H, Sheng M:** Dendritic spines: structure, dynamics and regulation. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:880-888.
- Hickey WF:** Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001;36:118-124.
- Hirokawa N, Takemura R:** Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:201-214.
- Hirokawa N, Takemura R:** Molecular motors in neuronal development, intracellular transport and diseases. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:564-573.
- Hodgkin AL, Huxley AF:** The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 1952;116: 473-496.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR:** Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533-554.
- Jessen KR:** Glial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1861-1867.
- Kandel ER:** The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001;294: 1030-1038.
- Karasek M, Swiltoslawski J, Zieliniska A:** Ultrastructure of the central nervous system: the basics. *Folia Neuropathol* 2004;42 Suppl B:1-9.
- Kavanaugh MP:** Neurotransmitter transport: models in flux. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12737-12738.
- Kim JH, Kim JH, Park JA et al.:** Blood-neural barrier: intercellular communication at glio-vascular interface. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:339-345.
- Kim SU, de VJ:** Microglia in health and disease. *J Neurosci Res* 2005;81:302-313.
- Kupfermann I, Castellucci V et al.:** Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1970;167:1743-1745.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF:** The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17:210-218.
- Lechan RM, Fekete C:** Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Acta Biomed* 2007; 78(1):84-98.
- Leybaert L:** Neurobarrier coupling in the brain: a partner of neurovascular and neurometabolic coupling? *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:2-16.
- Lian G, Sheen V:** Cerebral developmental disorders. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:614-620.
- Liao D, Hessler NA, Malinow R:** Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995;375:400-404.
- Llinas RR:** The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988;242:1654-1664.
- Long SB, Campbell EB, MacKinnon R:** Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K⁺ channel. *Science* 2005;309:897-903.
- Malenka RC, Nicoll RA:** Silent synapses speak up. *Neuron* 1997;19:473-476.
- McMahon EJ, Bailey SL, Miller SD:** CNS dendritic cells: critical participants in CNS inflammation? *Neurochem Int* 2006;49:195-203.
- Neher E:** Ion channels for communication between and within cells. *Biosci Rep* 1992;12:1-14.
- Nguyen PV, Kandel ER:** Brief theta-burst stimulation induces a transcription-dependent late phase of LTP requiring cAMP in area CA1 of the mouse hippocampus. *Learn Mem* 1997;4:230-243.
- Orozco-Cabal L, Pollandt S et al.:** Regulation of synaptic transmission by CRF receptors. *Rev Neurosci* 2006;17: 279-307.
- Owens T, Babcock AA, Millward JM, Toft-Hansen H:** Cytokine and chemokine inter-regulation in the inflamed or injured CNS. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48:178-184.
- Partilla JS, Dempsey AG, Nagpal AS et al.:** Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319: 237-246.
- Pinsker HM, Hening WA et al.:** Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1973;182:1039-1042.
- Polavarapu R, Gongora MC et al.:** Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis increases the permeability of the neurovascular unit through nuclear factor-kappaB pathway activation. *J Neurosci* 2005;25:10094-10100.
- Polavarapu R, Gongora MC et al.:** Tissue-type plasminogen activator-mediated shedding of astrocytic low-density lipoprotein receptor-related protein increases the permeability of the neurovascular unit. *Blood* 2007;109:3270-3278.
- Poliak S, Peles E:** The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:968-980.
- Prat A, Antel J:** Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:225-230.
- Proux-Gillardeaux V, Rudge R, Galli T:** The tetanus neurotoxin-sensitive and insensitive routes to and from the plasma membrane: fast and slow pathways? *Traffic* 2005;6: 366-373.
- Reid CA, Dixon DB, Takahashi M, Bliss TV, Fine A:** Optical quantal analysis indicates that long-term potentiation at single hippocampal mossy fiber synapses is expressed through increased release probability, recruitment of new release sites, and activation of silent synapses. *J Neurosci* 2004;24:3618-3626.
- Rizo J, Chen X, Arac D:** Unraveling the mechanisms of synaptotagmin and SNARE function in neurotransmitter release. *Trends Cell Biol* 2006;16:339-350.
- Sanders P, De KJ:** Janus faces of microglia in multiple sclerosis. *Brain Res Rev* 2007;54:274-285.
- Seamans JK, Yang CR:** The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004;74:1-58.
- Steinman L, Zamvil SS:** Virtues and pitfalls of EAE for the development of therapies for multiple sclerosis. *Trends Immunol* 2005;26:565-571.
- Terwel D, Dewachter I, Van LF:** Axonal transport, tau protein, and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2002;2:151-165.
- Torrealba F, Carrasco MA:** A review on electron microscopy and neurotransmitter systems. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;47:5-17.
- Town T, Nikolic V, Tan J:** The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation* 2005;2:24.
- Trudeau LE, Castellucci VF:** Contribution of polysynaptic pathways in the mediation and plasticity of *Aplysia* gill and siphon withdrawal reflex: evidence for differential modulation. *J Neurosci* 1992;12:3838-3848.

- Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V: Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26:254-259.
- Wible BA, Tagliatela M, Ficker E, Brown AM: Gating of inwardly rectifying K⁺ channels localized to a single negatively charged residue. *Nature* 1994;371:246-249.
- Yepes M, Moore E, Brown SA *et al.*: Progressive ankylosis (Ank) protein is expressed by neurons and Ank immunohistochemical reactivity is increased by limbic seizures. *Lab Invest* 2003a;83:1025-1032.
- Yepes M, Sandkvist M, Moore EG *et al.*: Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest* 2003b;112:1533-1540.
- Zhang X, Polavarapu R, She H *et al.*: Tissue-Type Plasminogen Activator and the Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein Mediate Cerebral Ischemia-Induced Nuclear Factor- κ B Pathway Activation. *Am J Pathol* 2007;171:1281-1290.
- Zlokovic BV: The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008;57:178-201.

Examen neurológico

Jaime Toro Gómez

El cerebro humano es el sistema biológico más complicado; Ramon y Cajal se refería a él como una obra maestra de la naturaleza. Para entender al hombre es necesario entender el sistema nervioso central (SNC), decía DeJong, 1979. A pesar del vertiginoso adelanto observado en el campo de la neurología, con el advenimiento de la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro, las imágenes por resonancia magnética (IRM) de cerebro, la angiografía y la tomografía por emisión de positrones, el examen neurológico, con su gran riqueza semiológica sigue ocupando el primer lugar en el diagnóstico del paciente con enfermedades del sistema nervioso (SN).

En la neurología, como en las otras ramas de la medicina, la anamnesis es muy importante para establecer un diagnóstico adecuado. Cuando se está ante un paciente con un problema neurológico, uno suele plantearse tres preguntas: 1) ¿Los signos y síntomas se originan en el sistema nervioso o son reflejo de un problema sistémico?; 2) ¿Qué parte del sistema nervioso está afectado? 3) ¿Cuál es la enfermedad? El problema neurológico puede originarse directamente del sistema nervioso, como es el caso de un glioma o de una esclerosis múltiple o secundario a un problema sistémico, como insuficiencia renal, en la cual puede comprometerse la conciencia, o un problema cardíaco, en el cual puede producirse una embolia cerebral con el déficit neurológico correspondiente. En el interrogatorio son fundamentales los detalles como la localización, la duración, y características del síntoma. Es importante conocer el sitio donde se localiza el dolor de cabeza, la duración del dolor y sus características, si es pulsátil o no, si se presenta más en la noche o en la mañana, si hay alguna situación que lo desencadena entre otros. El interrogatorio al paciente, no se limita a un enfoque neurológico exclusivamente, la historia clínica general es importante, los antecedentes familiares y personales, la exposición a tóxicos, los antecedentes patológicos, los antecedentes farmacológicos y otros más, son de suma importancia. En cada situación se hacen las preguntas de rigor, que nos permiten llegar a un diagnóstico, por ejemplo, en el paciente con pérdida de la conciencia, es de

gran importancia conocer ¿cuándo fue la primera vez que perdió el conocimiento?, ¿qué sintió antes de perder el conocimiento?, ¿le dolió la cabeza?, ¿sintió palpitaciones?, ¿se mordió la lengua o relajó esfínteres?, ¿hubo movimientos convulsivos?, ¿se puso pálido o cianótico? Todas estas preguntas ayudan al médico a llegar a un diagnóstico determinado. Lo mismo puede ocurrir con el paciente con cefalea, con vértigo o trastorno de la memoria, siempre hay preguntas importantes e información trascendental que se deben conocer. Otros principios fundamentales que deben tenerse en cuenta cuando se examina a un paciente con patología neurológica son: localización, categorización y diagnóstico diferencial.

1. Localización: siempre nos debemos preguntar, ¿la lesión es central, periférica o hay compromiso central y periférico? Después se debe hacer el siguiente ejercicio, si la lesión es central, es supratentorial, compromete los núcleos de la base, se está comprometiendo el tallo, si es así ¿la lesión es intrínseca o extrínseca?, ¿se está comprometiendo el cerebelo, la médula espinal, la unidad motora (astas anteriores, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo)?
2. Categorización: las principales categorías de un problema neurológico son vasculares, neoplásicas, infecciosas o inflamatorias, tóxicas, metabólicas, neuromusculares, o degenerativas. Las lesiones también pueden dividirse en focales o multifocales (espaciales, temporales o ambas).
3. Diagnóstico diferencial: teniendo en cuenta todo lo anterior, se debe plantear un diagnóstico diferencial en forma cuidadosa.

El examen neurológico del adulto se divide en cinco grandes categorías: examen mental, pares craneales, motilidad, sensibilidad y coordinación.

EXAMEN MENTAL

El examen mental con la anamnesis es, quizá, el elemento del examen neurológico que acerca más al paciente y

permite reconocer su personalidad, intelecto y emociones. Su complejidad y extensión, muchas veces llevan al estudiante a considerarlo tedioso y difícil de practicar. Su sistematización y jerarquización son muy importantes para un examen exitoso. Aunque en la mayoría de las entidades neurológicas debe practicarse el examen mental de rutina, en otras, como las enfermedades musculares y de nervios periféricos sin compromiso mental, no es necesario incluirlo en el examen neurológico de rutina.

Estados de conciencia

Para entender y evaluar mejor los estados y alteraciones de la conciencia, es básico exponer algunos principios fisiológicos elementales que permitirán comprender mejor esta parte importante del examen mental.

Se puede aseverar que la conciencia tiene dos componentes (Hiterbuchner, 1973): el contenido y el sistema activador.

1. El contenido incluye las funciones cerebrales superiores y está representado por la memoria, orientación, abstracción, lenguaje, y cálculo, entre otros.
2. El sistema activador es el estímulo o encendedor, que activa la corteza cerebral para que pueda producirse el contenido de la conciencia. Este sistema activador lo representa la sustancia reticular que se extiende a lo largo del tallo encefálico, desde el puente y el mesencéfalo hasta el tálamo. Cualquier interrupción de este sistema lleva al individuo a un estado de inconsciencia. Es bueno aclarar que laafección no necesariamente tiene que ser primariamente del tallo; una lesión supratentorial puede producir una hernia transtentorial, con compresión del mesencéfalo y deterioro del estado de conciencia. Para que se produzca deterioro de conciencia en un individuo, la sustancia reticular debe estar comprometida por una lesión del tallo, o existir lesiones bihemisféricas o globales (Plum y Posner, 1972).

Se puede decir que fundamentalmente los estados de conciencia son cuatro:

1. Alerta. Se habla de paciente alerta cuando se está frente a una persona consciente, capaz de entrar en contacto con su medio externo y consigo mismo.
2. Somnolencia. Somnolienta es la persona que está en menos contacto con su medio externo; se despierta fácilmente con estímulos verbales menores, aunque puede rechazar o ignorar otros.
3. Estupor. El paciente estuporoso muestra un mayor deterioro de conciencia y responde únicamente a estímulos más intensos y repetitivos, como hablarle en voz alta en forma repetida o estimulándolo mediante movimiento; en estos casos, la respuesta del paciente podrá ser verbal o no, y los movimientos con los cuales se defiende siempre serán normales.
4. Coma. El paciente en coma no responde a estímulos verbales, ni dolorosos.

Aunque el conocer los estados de conciencia es importante, en la práctica el situar a una persona en uno de los estados anteriores es difícil. Por eso se recomienda describir amplia y detalladamente el comportamiento y el estado del paciente. La descripción con ejemplos de la respuesta del paciente a diferentes estímulos y órdenes verbales puede ser de gran valor. Informar si hay movimiento espontáneo, si existe apertura espontánea de ojos o describir el lenguaje, puede ser más útil que colocarlo en uno de los estados de conciencia descritos anteriormente.

Orientación

La orientación del individuo deberá ser en persona, tiempo y lugar. Las preguntas pertinentes para explorar la orientación en persona, tiempo y lugar son:

1. Persona. ¿Cómo se llama usted? ¿Qué edad tiene? ¿Cuál es su fecha de nacimiento? (día, mes, año).
2. Tiempo. Deme la fecha de hoy (año, mes, día). ¿Qué día es hoy? ¿Qué día de la semana es? ¿Qué hora es? ¿Cuánto tiempo lleva en el hospital? ¿Cuánto tiempo lleva hablando?
3. Lugar. ¿Dónde estamos en este momento? ¿Cómo se llama este sitio? ¿Qué tipo de lugar es éste? ¿Cuál es su dirección? ¿Cómo se llama esta ciudad?

Atención

Antes de entrar a evaluar memoria, abstracción y cálculo, es importante asegurarse que el paciente conserva la atención y no presenta distractibilidad. La atención está dada por la interacción del sistema límbico, la neocorteza y la sustancia reticular activadora. Las causas más comunes de problemas en la atención son las disfunciones cerebrales difusas, como: problemas metabólicos, infecciones del SNC, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Korsakoff, demencia multiinfarto y traumatismo craneoencefálico. Las lesiones del hemisferio derecho comprometen más la atención que las del hemisferio izquierdo (Strub y Black, 1977).

Una técnica fácil para explorar la atención consiste en darle al paciente una serie de números en desorden, y pedirle que cuando oiga un número determinado haga una señal. Por ejemplo: cuando escuche el número 3, golpee la mesa. Los números que se dan son: 4, 5, 8, 9, 3, 7, 10, 12, 15, 33, 63 y 93.

Otra técnica útil para explorar la atención es pedirle al paciente que repita una serie de números, máximo siete; por ejemplo: repita la serie: 8, 1, 5, 9, 3, 7, 2, o que deletree la palabra mundo de adelante hacia atrás o de atrás hacia adelante.

Memoria

La falla de la memoria, es quizás uno de los síntomas, que más se le consulta al neurólogo, y su causa incluye desde problemas de ansiedad y depresión, hasta una enfermedad de Alzheimer. La memoria se clasificaba antigua-

mente en reciente y tardía, sin embargo, con el advenimiento de nuevas tecnologías, como la resonancia magnética funcional (RMF) y la tomografía por emisión de positrones, el concepto de memoria es más amplio y es así que ahora se describe como un conjunto de habilidades mentales que utiliza diferentes sistemas del cerebro. Algunos de estos recuerdos son conscientes y pueden evocarse de una manera reflexiva. A este sistema se le denomina explícito o declarativo, mientras existe otro sistema que es no consciente (no declarativo) y puede expresarse por cambios en el comportamiento y se denomina implícito. Hay cuatro tipos de memoria que son clínicamente relevantes: memoria episódica, memoria semántica, memoria procedimental y memoria de trabajo (Budson y Price, 2007).

Memoria episódica: la memoria episódica se refiere al recuerdo de experiencias personales que van desde recordar qué desayunó, hasta recordar cómo celebró su último cumpleaños. El tiempo de almacenamiento de este tipo de memoria va de minutos a años y el sustrato neurológico o estructuras comprometidas en este tipo de memoria son: la parte medial del lóbulo temporal, el núcleo anterior del tálamo, los cuerpos mamilares, el fórnix y la corteza prefrontal. En la enfermedad de Alzheimer con frecuencia se afecta este tipo de memoria.

Memoria semántica: la otra forma de memoria explícita es la semántica, ésta almacena conocimientos de tipo conceptual y hechos basados en información, se guarda en diferentes áreas corticales. Una forma de explorar este tipo de memoria es pedirle al paciente que diga quién fue el primer presidente de su país, de qué color es un león, o que describa en qué se diferencia un tenedor de un peine, o que enuncie nombres de animales en un tiempo determinado. El tiempo de almacenamiento es de minutos a años. La estructura cerebral que maneja este tipo de memoria es la porción inferior y lateral del lóbulo temporal. Con frecuencia se ve afectada en la enfermedad de Alzheimer, en la demencia frontotemporal, en los eventos cerebrovasculares, en los tumores o en la encefalitis herpética.

Memoria procedimental: la memoria procedimental es no explícita, funciona a nivel inconsciente y es automática. El tiempo de almacenamiento es de minutos a años. Guarda habilidades cognitivas y conductuales como la capacidad de escribir, aprender a andar en bicicleta, manejar un automóvil, tocar un instrumento o manejar el teclado de la computadora. Las estructuras cerebrales comprometidas en este tipo de memoria son el área suplementaria motora, el cerebelo y los núcleos de la base. La enfermedad de Parkinson es la entidad neurológica que más afecta la memoria procedimental. Además, también puede verse afectada en la enfermedad de Huntington, en la degeneración olivo pontocerebelosa, en los tumores, en los eventos cerebrovasculares y en la depresión.

Memoria de trabajo: la memoria de trabajo es una combinación de campos como atención, concentración y memoria reciente (Budson y Price, 2005), inclusive se puede decir que la memoria de trabajo es sinónimo de la memoria reciente. Esta memoria es explícita y declarati-

va, maneja funciones ejecutivas centrales, como la atención. El tiempo de almacenamiento es de segundos a minutos. Las áreas del cerebro comprometidas en este tipo de memoria son la corteza prefrontal fundamentalmente, el área de Broca, el área de Wernick y las áreas asociativas visuales. Para su exploración se le pide al paciente que repita una serie de números, no secuenciales, ni que se relacionen entre sí; por ejemplo, 1, 7, 3, 8, 2, 5, 9, o se le dan cuatro o cinco objetos para que los recuerde después de tres minutos; por ejemplo: "le voy a dar estos cuatro objetos para que los recuerde; más tarde se los voy a preguntar: carro, lápiz, flor, perro". Después de tres minutos el paciente deberá ser capaz de recordar estos objetos, esta memoria se ve afectada en: la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia vascular, tumores, eventos cerebrovasculares y en la esclerosis múltiple.

Abstracción

Aunque para muchos, la capacidad de abstracción es una función que requiere una importante integración cortical, para otros es predominantemente frontal (Ackerly y Benton, 1947).

La exploración se realiza proporcionando al paciente varios refranes para que los interprete. Por ejemplo: quiero que me interprete este refrán: "A caballo regalado no se le mira el colmillo". Un paciente predemente podrá tener una interpretación concreta del refrán. Contestará: cuando a uno le regalan un caballo no debe fijarse. Es importante proporcionar varios refranes al paciente para su evaluación.

Comparaciones

La capacidad de establecer comparaciones es una prueba para explorar la habilidad verbal, necesita una integración cortical, y se practica dándole al paciente dos objetos o situaciones para que describa las similitudes o las diferencias. Por ejemplo: ¿en qué se parece una manzana a una pera? La respuesta es: en que las dos son frutas. Otra pregunta podría ser: ¿qué tienen en común un avión y un carro? La respuesta es: que son medios de transporte.

Juicio

El juicio también es una función que requiere una integración cortical y que no se puede atribuir a una parte determinada de la corteza cerebral. Su exploración se hace proporcionando al paciente una situación determinada para que la analice y establezca una conducta. Por ejemplo: ¿si usted está en un teatro y comienza a temblar, qué haría? La actitud asumida por el paciente en esta situación está informando sobre su juicio.

Cálculo

El cálculo se ve comprometido en lesiones hemisféricas bilaterales o unilaterales, sean derechas o izquierdas. Lesiones en diferentes partes de la corteza cerebral pueden producir diversas discalculias.

Las lesiones izquierdas en pacientes diestros, por lo general producen más problemas con el cálculo que las lesiones equivalentes en el hemisferio derecho. Las discalculias acompañadas de problemas de afasia pueden ser muy graves, lo mismo las que se asocian con el síndrome de Gerstmann, por compromiso del lóbulo parietal dominante. El cálculo se puede explorar pidiéndole al paciente que efectúe operaciones matemáticas, como sumar, restar y dividir. Puede pedírsele al examinado que cuente de atrás hacia delante a partir de 100, inicialmente; luego restando de tres en tres, y posteriormente de siete en siete.

Estado emocional

En la evaluación de la función mental de un paciente, también es importante conocer su estado emocional: determinar si está deprimido, eufórico, ansioso, irritable o apático.

Lenguaje

La parte de lenguaje y habla serán tratados en un capítulo dedicado a este tema. Algunas alteraciones en funciones corticales superiores, como las apraxias, agnosias y la capacidad para distinguir derecha de izquierda se deben tratar.

Apraxia

Es la incapacidad de realizar una tarea motora determinada, sin que exista problema de debilidad, sensibilidad, coordinación, atención, o comprensión (Geschwind, 1975). Algunos la consideran un problema en la planeación de una acción motora. Las apraxias pueden ser ideomotoras, ideacionales u orobucuales. La apraxia ideomotora con frecuencia acompaña a la afasia y un ejemplo de este tipo de apraxia es la incapacidad para persignarse, soplar un fósforo, hacer un saludo militar, o cepillarse los dientes. La lesión, por lo general se encuentra en el lóbulo parietal izquierdo o frontal. En las apraxias ideacionales el paciente no puede planear acciones motoras más complejas. Un ejemplo de esta situación es la incapacidad de una persona de doblar una carta, colocarla en un sobre, cerrarlo y pegarle una estampilla. El paciente, quizá, es capaz de efectuar acciones aisladas, como doblar la carta o colocarle una estampilla, pero no puede efectuar toda la acción en forma completa. Esta apraxia se produce generalmente por una lesión a nivel del cuerpo caloso y es frecuente encontrarla en casos de demencia. Una lesión del hemisferio derecho casi nunca produce apraxia de ninguna de las extremidades (De Ajuriaguerra *et al.*, 1960). La apraxia ideacional es una disfunción compleja que se produce generalmente por compromiso de ambos hemisferios. Lesiones difusas de éstos que comprometen especialmente regiones parietales, producen apraxia ideacional. En la apraxia orobucal se produce una dificultad en la generación de movimientos aprendidos de los labios, lengua, laringe y carrillos. El paciente es incapaz de soplar un fósforo o succionar con un pitillo

(popote). La lesión generalmente se localiza en la región frontal inferior izquierda.

Agnosia

Gnosis es la percepción cortical de impulsos sensoriales. Existen diferentes agnosias: visuales, auditivas y táctiles. Las agnosias visuales y auditivas, en las cuales hay una pérdida del reconocimiento de símbolos que tengan que ver con el lenguaje, son en forma práctica afasias. Las agnosias visuales son las que imposibilitan al paciente para reconocer objetos estando conservadas la agudeza visual y la función mental. El paciente con agnosia visual es incapaz de nombrar objetos que le muestren. No puede decir para qué sirven; sin embargo, si se le dan en la mano podrá reconocerlos, nombrarlos y decir su uso. Se ha dicho que esta agnosia se produce por lesión de la corteza visual asociativa en forma bilateral (áreas 18 y 19).

Astereognosia

Es la incapacidad de reconocer objetos con la mano.

Anosognosia

Básicamente, es el desconocimiento del paciente de una hemiparesia. El paciente llega a creer que sí puede mover su extremidad parética o simplemente la ignora.

Autotopagnosia

Es la pérdida de la capacidad para identificar partes del cuerpo. La persona podrá ignorar totalmente una extremidad parética y no reconocerla como suya.

Prosopagnosia

Es la incapacidad de reconocer caras.

Desorientación derecha izquierda

Dificultad adquirida para reconocer derecha e izquierda. Sitúa la lesión en la región parietotemporoccipital del hemisferio dominante. Esta alteración es rara en lesiones del hemisferio no dominante.

Síndrome de Gerstmann

El síndrome de Gerstmann lo constituyen cuatro componentes básicos:

1. Agnosia digital (imposibilidad para reconocer los dedos de la mano o nombrarlos).
2. Incapacidad para reconocer derecha e izquierda.
3. Disgrafía.
4. Discalculia.

En este síndrome la lesión se localiza en el lóbulo parietal dominante (Strub y Geschwind, 1974). Algunas pruebas cortas para evaluar el estado mental de una persona pueden practicarse rápidamente y sin mayor dificultad, como la prueba de Kahn-Goldfarb (cuadro 2-1) (Pfeiffer, 1975) y el miniexamen mental (cuadro 2-2) (Folstein *et al.*, 1975; Ridha B y Rossor M, 2005).

Es muy importante recordar que el nivel educativo del individuo es básico para todas las pruebas y los exámenes expuestos.

Cuadro 2-1. Prueba de Kahn-Goldfarb

- ¿Cuál es el nombre del hospital?
- ¿En qué ciudad está usted ahora?
- ¿En qué año estamos?
- ¿En qué mes estamos?
- ¿Cuál es la fecha de hoy?
- ¿En qué año nació?
- ¿Cuándo es su cumpleaños?
- ¿Cuántos años tiene?
- ¿Quién es el presidente actual?
- ¿Quién fue el presidente anterior?

Se asignará un punto para cada respuesta correcta
 Puntaje máximo: 10 puntos
 Puntajes por debajo de siete puntos indican deterioro

(Kahn *et al.*, 1960).

PARES CRANEALES

El estudio y el examen meticuloso de los pares craneales (PC) es esencial en el paciente neurológico. Ayuda a localizar lesiones en el encéfalo, y su compromiso puede hacer sospechar: aumento de la presión intracraneal, procesos vasculares, diabetes, sarcoidosis, entre otros.

Las lesiones de los pares craneales se pueden clasificar en: infranucleares, nucleares y supranucleares. Los pares craneales III al XII son muy similares a los nervios espinales, en cuanto a función y estructura. Los pares I y II tienen algunas diferencias anatómicas.

Cuadro 2-2. Miniexamen mental

	Puntaje
¿Cuál es el nombre del hospital?	1
¿En qué ciudad está usted ahora?	1
¿En qué año estamos?	1
¿En qué mes estamos?	1
¿Cuál es la fecha de hoy?	1
¿En qué departamento o estado del país está?	1
¿En qué país está?	1
¿En qué piso del hospital está?	1
¿Qué día de la semana es hoy?	1
¿En qué estación o época del año estamos?	1
Nómbrele al paciente tres objetos y haga que los repita	3
Haga que el paciente reste de siete en siete a partir de 100 y hasta 65	5
Haga que el paciente recuerde los tres objetos mencionados anteriormente	3
Nominación: haga que el paciente nombre un estilógrafo y un reloj	2
Repetición: "Del ahogado el sombrero"	1
Comprensión: coja un papel, dóblelo por la mitad y póngalo en el piso (a cada una de estas acciones se le asigna un punto)	3
Lea y ejecute la siguiente orden:	
Cierre sus ojos	1
Escriba una frase completa	1
Copie dos pentágonos que se intersecten	1
Puntaje máximo: 30 puntos	
Se da un puntaje total a respuestas correctas o muy aproximadas. Un puntaje menor de 20 sugiere un síndrome mental orgánico	

Nervio olfatorio o I par craneal

La mucosa nasal recubre las terminaciones nerviosas del nervio olfatorio. Sus células ganglionares se encuentran por fuera de la lámina cribiforme. Los axones que se proyectan de las células ganglionares forman el nervio y perforan la lamina cribiforme; posteriormente, los axones hacen sinapsis en el bulbo olfatorio, que se continúa con la corteza frontotemporal y el diencéfalo.

Examen clínico

Para el examen del olfato se utilizan aceites o fluidos no volátiles. Algunas sustancias, como el café, el eucalipto y la vainilla, pueden ser útiles para examinar este par craneal.

Se deben evitar sustancias que en lugar de estimular el nervio olfatorio, estimulen las terminaciones gustativas o nerviosas del nervio trigémino en la mucosa nasal. El cloroformo puede estimular las terminaciones olfatorias y gustatorias. El alcohol, tan empleado para este examen, también estimula las terminaciones trigeminales y le da al paciente una sensación de frialdad en la mucosa. En el examen del I par es importante explorar por separado cada fosa nasal.

Las principales causas de pérdida del olfato son traumatismos craneales con fractura de la lámina cribiforme, tumores frontales, sustancias tóxicas y procesos infecciosos por virus.

Síndrome de Foster-Kennedy. Lo constituye una anosmia unilateral, acompañada de atrofia óptica y papiledema contralateral. Se produce por tumores en la región frontal.

Hiperosmias. Ocurren frecuentemente en histerias y algunos estados psicóticos; se observan en migrañas y algunas encefalitis.

Cacosmia. Es la presencia de olores desagradables. Se presenta en traumatismos craneales, especialmente del uncus del hipocampo. Las crisis uncinadas son crisis alucinatorias de tipo gustativo y olfatorias que pueden ir acompañadas de pérdida de la conciencia: se producen por irritación de hipocampo, amígdala o porción medial del lóbulo temporal.

Nervio óptico

El nervio óptico no es un nervio periférico, sino un sistema de fibras que une la retina con el cerebro. Los receptores mediante los cuales son mediados los impulsos de visión corresponden a los conos y bastoncitos de la retina. Estos hacen sinapsis, a la vez, en la capa de células bipolares, y posteriormente sinapsan en la capa de células ganglionares. Los neuroejes de las células ganglionares constituyen el nervio óptico, cuya longitud es de unos 5 cm. Estos neuroejes se unen para formar el quiasma óptico. Las fibras de la mitad temporal de la retina se localizan en la porción temporal del nervio óptico y no se cruzan; las fibras de la mitad nasal ocupan la porción nasal del nervio óptico y se cruzan en el quiasma (figura 2-1). El quiasma se continúa como tracto óptico y sus fibras terminan en el cuerpo geniculado lateral. Las neuronas

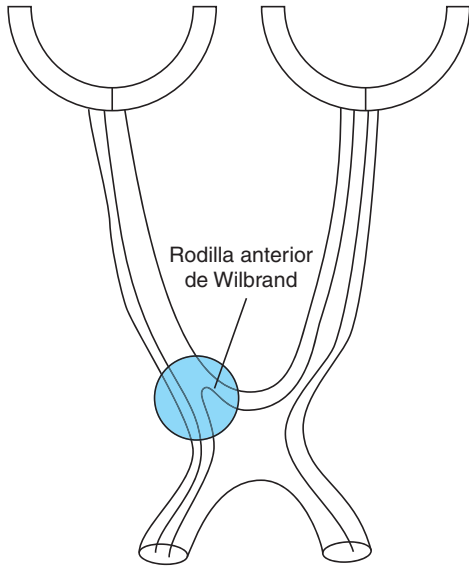


Figura 2-1. Quiasma óptico. Nótese la decusación de las fibras de la porción nasal del nervio.

del cuerpo geniculado lateral originan las radiaciones ópticas que, a la vez, terminan en la corteza occipital.

El examen de la visión, en lo neurológico, comprende cuatro grandes campos:

1. Agudeza visual.
2. Campos visuales.
3. Visión de colores.
4. Fondo de ojo.

Agudeza visual

Neurológicamente, es muy importante evaluar la agudeza visual, ya que pese a existir numerosos vicios de refracción que la pueden comprometer, también la pueden afectar alteraciones en la mácula, el nervio óptico, el quiasma, el tracto óptico y la corteza occipital. Para evaluar la agudeza visual se utilizan tablas como la de Snellen o Rosenbaum, colocadas a determinada distancia (figura 2-2).

Campos visuales

Mediante la campimetría, que puede efectuarse por confrontación, empleando diferentes técnicas, o con métodos sofisticados, como la campimetría con campímetro de Goldman o computarizada, se detectan defectos en los campos visuales, que pueden corresponder a lesiones a lo largo de la vía óptica, como: nervio óptico, quiasma, tracto óptico, radiaciones ópticas y corteza calcarina. Las técnicas empleadas para efectuar una campimetría por confrontación son muy variadas; sin embargo, una de las más utilizadas es colocar al paciente a una distancia de unos 50 cm, haciendo que fije la mirada sobre la nariz del examinador, quien pondrá a cada lado y en los diferentes cuadrantes uno y hasta cuatro dedos, sin efectuar inicialmente con ellos ningún movimiento (estímulo estático); si el paciente tiene dificultades en su identificación, se mueven los mismos (estímulo cinético, figura 2-3).

**TABLA DE ROSENBAUM
PARA MEDIR LA AGUDEZA VISUAL CERCANA**

95	Equivalencia de distancia	800
874	Puntos Jaeger	20
2843		20
6 3 8 E W 3 X O O		14 10
8 7 4 5 3 2 1		10 7
6 3 9 2 5 M E 3		8 5
4 2 8 3 6 5 W E M		6 3
3 7 4 2 5 8 3 W 3		5 2
8 3 7 5 2 6 W M E		4 1
2 1 4 3 5 6 7 8 9		3 1+

Use esta tarjeta con suficiente luz a 35 cm del ojo. Anote la visión de cada ojo por separado, con y sin anteojos. Los pacientes que usan bifocales deben leerla a través del segmento inferior; los miopes con sus anteojos puestos.

DIÁMETRO PUPILAR (mm)

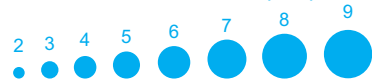


Figura 2-2. Tabla de Rosenbaum para evaluación de agudeza visual. Debe colocarse a 35 cm del ojo del paciente.

Las lesiones a nivel del nervio óptico pueden producir escotomas centrales o amaurosis total por un ojo, si la lesión es completa. Las lesiones a nivel del quiasma podrán producir una hemianopsia heterónima bitemporal o binasal.

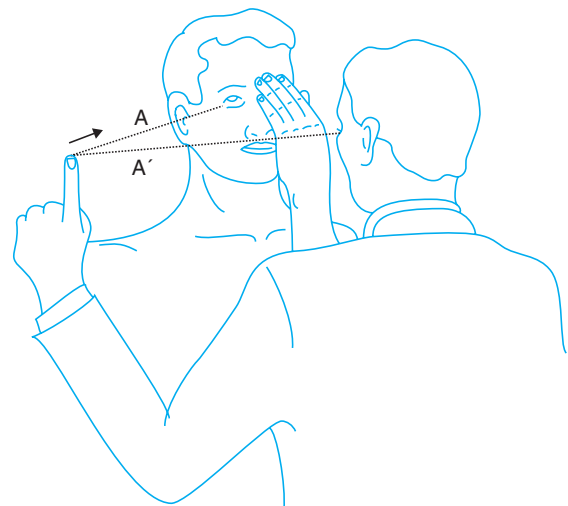


Figura 2-3. Campimetría por confrontación.

Una lesión del tracto óptico producirá una hemianopsia homónima derecha o izquierda de acuerdo con la lesión. Las lesiones de las radiaciones ópticas podrán producir cuadrantopsias (figura 2-4). Conviene resaltar que la hemianopsia homónima puede ser congrua (congruente) o incongrua (no congruente) como se muestra en la figura 2-5.

Las lesiones que más afectan el nervio óptico son las isquémicas, desmielinizantes o tóxicas. Las lesiones quiasmáticas son causadas principalmente por lesiones tumorales de la hipófisis, como pueden ser los adenomas. Al tracto óptico lo pueden afectar lesiones tumorales, isquémicas y traumáticas. Las radiaciones ópticas con mucha frecuencia se comprometen por lesiones isquémicas, hemorrágicas y tumorales.

Visión de colores

Explorar la visión de colores es muy útil para detectar lesiones del nervio óptico y maculares. Se pueden emplear las tablas de Ishihara o, simplemente, explorar la visión de colores con un rojo intenso, que lo puede dar una tapa roja de gotas para los ojos. El paciente con lesión del nervio óptico verá que el rojo aparece desteñido, opaco o desaturado, con respecto al ojo sano.

Después de explorar la visión de colores, para confirmar una lesión del nervio óptico es de gran utilidad una prueba con luz brillante. El paciente afectado verá la luz menos brillante con el ojo comprometido.

Fondo de ojo

El examen de fondo de ojo se debe practicar de rutina en el paciente neurológico. Con este examen se podrán examinar: nervio óptico, mácula, vasos y retina. La porción anterior del nervio óptico o papila es blanquecina y presenta bordes bastante definidos con vasos peripapilares.

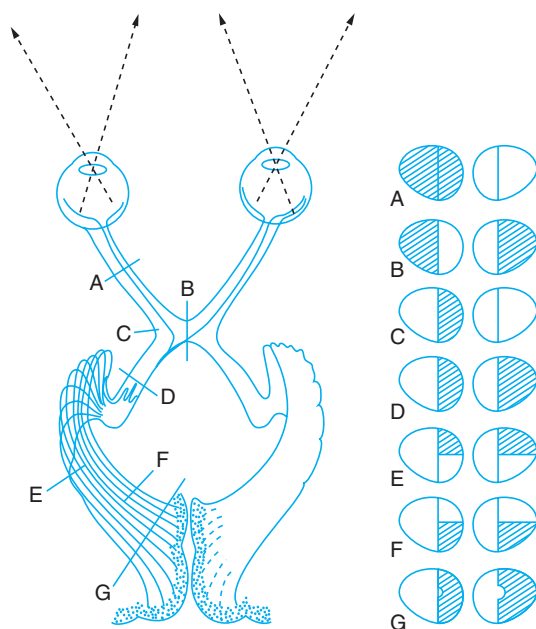


Figura 2-4. Defectos campimétricos.

Para examinar el nervio óptico se le pide al paciente que fije la mirada en un punto determinado. Para observar la mácula el paciente debe mirar fijamente la luz del oftalmoscopio.

Las lesiones inflamatorias del nervio óptico, en su porción retrobulbar, no producen ninguna alteración en el fondo de ojo; sin embargo, sí comprometen la visión. Las lesiones inflamatorias que comprometen la porción anterior se denominan papilitis; por lo general son unilaterales, producen pérdida de la visión y dolor retroocular. Conviene diferenciar las papilitis del papiledema. Este último con frecuencia es bilateral; si no es crónico no ocasiona compromiso visual, y se produce por un aumento de la presión intracraneal. En los casos de papiledema también existe borramiento de la papila e ingurgitación de los vasos peripapilares. Un pulso venoso en el fondo de ojo indica que la presión intracraneal en ese momento está por debajo de 200 mm H₂O. Su ausencia no es importante para el diagnóstico, toda vez que un paciente normal puede carecer de pulso venoso; no obstante, la presencia y posterior desaparición del mismo, sí puede indicar aumento de la presión intracraneana. La exploración de los vasos retinianos, cruces arteriovenosos, exudados o hemorragias también son de gran importancia en el examen del paciente. Estos parámetros pueden coadyuvar a calificar grados y duración de una hipertensión arterial, lo mismo que discrasias sanguíneas, enfermedades sistémicas, entre otras anomalías.

Exámenes complementarios de visión

Agujero estenopéico. Éste es un examen sencillo que puede practicarse a cualquier paciente. En una hoja de papel, con un alfiler se hace un agujero de diámetro de 2 a 2.5 mm. El paciente con un vicio de refracción no corregido mejorará su visión al mirar por este agujero.

Estimulación pupilar repetitiva y alterna. En un ambiente semioscuro, mediante una luz brillante se estimula una de las pupilas del paciente. Rápidamente se pasa el estímulo lumínico a la pupila contralateral y se observa su reacción. Esta prueba se practica en forma repetida. En un paciente normal con una vía óptica íntegra e iris normal, las pupilas permanecen del mismo tamaño, debido a que la reacción pupilar ante el estímulo directo y la reacción consensual son equivalentes. Si al contrario, al estimular el ojo contralateral se produce dilatación paradójica, se está frente a un defecto pupilar aferente o pupila de Marcus Gunn, que indica lesión del nervio óptico (Thomson *et al.*, 1974).

Fotoestrés. Después de examinar la agudeza visual mediante una tabla de Snellen, se estimula el ojo del paciente con una luz brillante, durante 10 segundos; luego se le pide al paciente que lea la línea inmediatamente superior en la tabla de Snellen. El examinado toma un tiempo en recuperar la visión, que debe compararse con el del ojo contralateral. Si el tiempo para recuperar la visión en un ojo es el doble del ojo contralateral, puede tratarse de un defecto macular (Glaser *et al.*, 1977).

Movimientos oculares (III, IV, y VI pares craneales)

En la generación de los movimientos oculares intervienen principalmente estructuras corticales, cerebelosas,

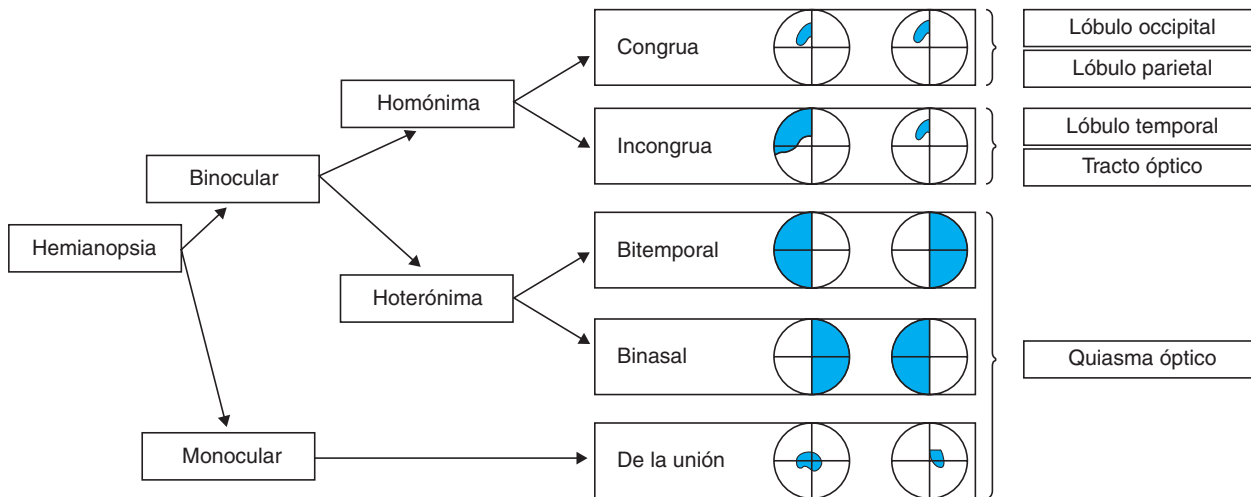


Figura 2-5. Hemianopsia homónima y heterónima. Defectos congruos e incongruos y localización de las principales lesiones.

vestibulares y del tallo encefálico. De las estructuras corticales, el lóbulo frontal y específicamente el área 8 son importantes para generar movimientos sacádicos, que se describen más adelante.

Las regiones parietales, temporales y occipitales están más relacionadas con la generación de movimientos de seguimiento, también descritos más adelante.

El puente o protuberancia, sin lugar a duda, es una estructura del SNC muy útil para generar movimientos oculares horizontales, a través del núcleo del VI par con sus motoneuronas e interneuronas, además del fascículo longitudinal medio y la sustancia reticular paramedial del puente (SRPP).

El mesencéfalo se relaciona con la producción de movimientos verticales. El cerebelo y el sistema vestibular, mediante sus numerosas conexiones con el tallo encefálico, sirven de moduladores en la producción de estos movimientos oculares. En clínica, los diferentes movimientos oculares son:

1. Sacádicos.
2. De seguimiento.
3. De vergencia.
4. Vestibulares y optocinéticos.

Movimientos sacádicos

La vía para los movimientos sacádicos es básicamente frontopónica. El núcleo del VI par posee dos tipos de neuronas: las motoneuronas, cuyas prolongaciones inervan el recto lateral; y las interneuronas, cuyas proyecciones a través del fascículo longitudinal medio y haciendo conexión con el tercer par del lado contralateral inervan el recto medio (figura 2-6). En resumen, el VI par con sus motoneuronas e interneuronas es necesario para producir movimientos sacádicos horizontales, de seguimiento y vestibulares. Una lesión del núcleo del VI par altera siempre todos los movimientos horizontales antes descritos. La SRPP es un conjunto de neuronas que activa el

núcleo del VI par. Una lesión a este nivel bloquea los movimientos sacádicos, pudiendo preservar en ocasiones los movimientos vestibulares. En los movimientos sacádicos

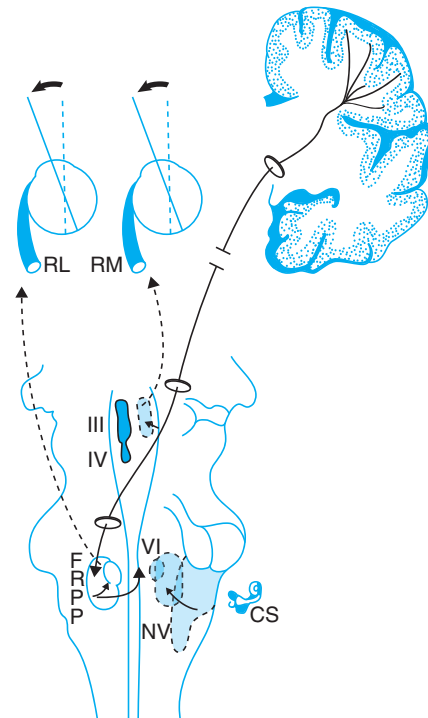


Figura 2-6. Sistema oculomotor. La vía para los movimientos sacádicos de los ojos hacia el lado derecho se origina en la región frontal izquierda (I). Desciende a través de la cápsula interna, se decusa a nivel del núcleo del IV par y hace sinapsis en la formación reticular paramedial del puente (FRPP). El núcleo del sexto par (VI) origina el motor ocular externo, que inerva el recto lateral (RL). A través del fascículo longitudinal medio (FLM) el impulso se dirige al complejo nuclear oculomotor contralateral y luego al recto medio (RM). NV, núcleos vestibulares; CS, canales semicirculares.

verticales la población de neuronas activadoras equivalentes a la SRPP, es el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medio (nriFLM). Este núcleo se encuentra en la unión del mesencéfalo con el tálamo.

Exploración de movimientos sacádicos. Los movimientos sacádicos deberán explorarse tanto horizontal como verticalmente. Para explorar los movimientos sacádicos horizontales se le pide al paciente que fije en forma alterna dos objetivos, como la nariz y el dedo del examinador.

Las sacadas deben ser conjugadas y simétricas. Existen sacadas hiperométricas o hipométricas. En varias entidades neurológicas están alterados los movimientos sacádicos, como en las enfermedades de Parkinson, Wilson, Huntington, esclerosis múltiple y en la intoxicación con drogas.

Movimientos de seguimiento

Mediante estos movimientos la persona podrá mantener una imagen de objetos en movimiento cerca de la fóvea. Se conoce menos el control cortical para los movimientos de seguimiento, que para los sacádicos. La corteza parietotemporoccipital parece tener el control cortical para los movimientos de seguimiento, en los cuales intervienen también el puente y el mesencéfalo con sus diferentes núcleos, como ocurre en los movimientos sacádicos.

Exploración de los movimientos de seguimiento. Para explorar los movimientos de seguimiento se coloca un objeto, como un lápiz, a 1 m de distancia del paciente examinado; se moviliza el objeto lentamente hacia uno y otro lado y se hace que lo siga el examinado con la mirada, sin que mueva la cabeza; el movimiento de los ojos es característicamente de seguimiento.

Movimiento de vergencia

Poco se conoce de los controles corticales y las vías para los movimientos de vergencia.

Estos movimientos se examinan colocando un lápiz frente al paciente y acercándose lentamente hacia su nariz observando la convergencia normal de sus ojos. Recuerde que en algunos pacientes con estrabismo, no se realiza esa convergencia normal y uno de los ojos se desvía hacia afuera o en abducción. Este problema puede causar cefalea tensional en muchos pacientes y por esto debe explorarse rutinariamente.

Movimientos vestibulares

En estos movimientos intervienen significativamente el laberinto y los canales semicirculares. Los movimientos vestibulares permiten mover bruscamente la cabeza hacia un lado, logrando fijar la imagen de la retina en forma adecuada.

Exploración de movimientos vestibulares. Clínicamente los movimientos vestibulares se exploran mediante los movimientos de muñeca u oculocéfálicos, que se examinan moviendo la cabeza del paciente, en forma rotatoria, hacia la derecha e izquierda o hacia arriba y abajo. Al girar la cabeza hacia la derecha, los ojos se moverán hacia el lado izquierdo, y lo contrario al girar la cabeza hacia la izquierda. Para esta exploración se utilizan pruebas caló-

ricas o vestibulares, que consisten en instilar agua fría o caliente en el conducto auditivo. Al irrigar con agua fría el conducto auditivo se producirá una fase tónica hacia el lado donde se está instilando el agua, y una fase de nistagmo con componente rápido hacia el lado contralateral. Al utilizar agua caliente ocurre todo lo contrario: la mirada se desvía en forma tónica hacia el lado opuesto donde se instila el agua y se produce un nistagmo con componente rápido hacia el lado donde se está irrigando el oído. Si se instila agua en los dos conductos auditivos, en forma simultánea, se podrán generar movimientos verticales de los ojos. Estas pruebas vestibulares se practican de rutina, como un examen para evaluar la función del tallo y diagnosticar la muerte cerebral.

Movimientos optocinéticos

La vía precisa para los movimientos optocinéticos no se conoce bien en los humanos. Se ha establecido plenamente que existe un control cortical muy importante (Miller, 1985). Para explorarla se utiliza el tambor optocinético que se hace girar hacia la derecha e izquierda, observándose el movimiento ocular. En lesiones corticales importantes, que por lo general comprometen la corteza parietal, puede faltar el nistagmo optocinético.

Pares oculomotores

Cuando el paciente presenta diplopía o visión doble, es muy importante conocer si la diplopía es horizontal o vertical; es decir, si el examinado ve una imagen al lado de la otra o encima. Si la diplopía es horizontal es muy probable que estén comprometidos los pares VI o III por paresia del recto lateral o recto medio. Si la diplopía por el contrario es vertical, puede haber un compromiso de los pares IV o III. Cuando está comprometido completamente el III par, el paciente muestra dilatación pupilar, ptosis palpebral y desviación del ojo hacia fuera o en abducción.

Cuando la parálisis es del VI par, el ojo tiende a desviarse hacia adentro o en aducción. La parálisis del IV par hace que el paciente por lo general incline la cabeza hacia el lado contrario a donde tiene el compromiso; o sea, si tiene comprometido el IV par del lado derecho tiende a inclinar la cabeza hacia la izquierda, para evitar diplopía.

Es muy importante conocer las principales causas de compromiso de estos pares craneales. Las causas más comunes de compromiso del III par son: aneurismas de la comunicante posterior, diabetes e hipertensión arterial. El VI par, por ser un nervio muy largo y de gran trayecto dentro del cráneo, puede comprometerse en cuadros de hipertensión endocraneal secundaria a tumores, hematomas o traumatismo craneoencefálico. También se considerarán la hipertensión arterial y la diabetes como causas de compromiso de este par. El IV que es el de mayor longitud, con frecuencia se ve afectado en primer término, por traumatismos craneoencefálicos, seguido por hipertensión arterial y diabetes (Carlow, 1985). Además en todo paciente con diplopía debe descartarse miastenia grave.

V par craneal

El trigémino o V par es un nervio motor y sensitivo. El núcleo motor está localizado muy cerca de la formación reticular del puente, junto al piso del cuarto ventrículo. La función principal de la porción motora del trigémino es la inervación de los músculos de la masticación: maseteros, temporales y pterigoideos. Los músculos masticatorios ejercen diferentes funciones: los pterigoideos mueven lateralmente mandíbula e intervienen en la apertura de la boca. La función principal de los maseteros, temporales y pterigoideo medial es cerrar la boca. Si únicamente se contrae el pterigoideo lateral derecho, la punta de la mandíbula se movera hacia la izquierda. Si el paciente puede mover su mandíbula hacia la derecha pero no hacia el lado izquierdo, tendrá paralizado el pterigoideo lateral derecho.

Exploración de la porción motora del V par

El examen de la porción motora del V par puede efectuarse haciendo que el paciente:

1. "Cierre la boca en forma forzada", teniéndose de esta manera la posibilidad de palpar los músculos maseteros y temporales; si hay parálisis o paresia de alguno de estos músculos se notará asimetría a la palpación.
2. "Abra la boca": la parálisis de uno de los pterigoideos hará que la mandíbula se desvíe hacia el lado donde está paralizado el músculo.
3. "Mueva su mandíbula hacia uno y otro lado": el paciente podrá mover su mandíbula hacia el lado paralizado, aunque no hacia el no paralizado.
4. "Haga protrusión y retracción de la mandíbula": obsérvese cualquier desviación.
5. "Muerda un bajalenguas (abatelenguas)" con la dentadura molar: compare las marcas ejercidas a ambos lados. Si el examinador puede retirar el bajalenguas durante la mordida, es muy seguro que los músculos de la masticación estén debilitados.
6. Finalmente, debe explorarse el reflejo maseterino; para lograrlo, el examinador coloca su dedo índice sobre la porción medial de la barbilla del paciente. Con la boca entreabierta se percute con el martillo y la respuesta será una contracción de los maseteros y temporales con el cierre de la boca. El reflejo maseterino falta en lesiones periféricas, o se encuentra aumentado en lesiones supranucleares o de la vía piramidal.

En la exploración general de los músculos de la masticación también se tendrán en cuenta procesos atróficos en esta musculatura.

La porción sensitiva del trigémino es igualmente de gran importancia y conviene hacer algunas consideraciones neuroanatómicas para entender mejor sus funciones. Las células de origen del nervio trigémino tienen sus núcleos en el ganglio de Gasser. Las fibras correspondientes a la rama oftálmica, maxilar superior y maxilar inferior del trigémino se bifurcan en ramas cortas ascendentes y largas descendentes.

Las fibras ascendentes terminan en el núcleo principal del trigémino situado en el puente y en otro núcleo sensitivo del V par localizado en el mesencéfalo. Las fibras descendentes constituyen el tracto descendente trigeminoespinal, que desciende hasta la médula cervical (figura 2-7).

Exploración de la porción sensitiva del V par

Esta exploración se efectúa valiéndose de un hilo de algodón o un aplicador y un instrumento con punta. La sensibilidad superficial se examina sobre las tres ramas del trigémino, explorando tacto superficial, dolor y temperatura. El examen incluye cara, encías, carrillos, conjuntivas y córnea. Se recuerda que el ángulo de la mandíbula está inervado por la segunda y tercera ramas cervicales. Su compromiso y examen rutinario es útil para diferenciar procesos orgánicos de histerias en las cuales están comprometidas las tres ramas del trigémino y el ángulo mandibular (figura 2-8). La propiocepción es difícil de explorar; sin embargo, identificar las figuras hechas en la cara puede ser importante.

Reflejo corneal

El reflejo corneal se debe examinar con un hilo de algodón, preferiblemente húmedo, para evitar irritación corneal. Haciendo que el paciente mire hacia un lado, se estimula la córnea. El cierre palpebral es la respuesta a este estímulo. La porción aferente del arco reflejo corneal está mediada por la rama oftálmica del V par, mientras que la respuesta motora o eferente está dada por el nervio facial. La ausencia del reflejo corneal podrá apreciarse en neurinomas del acústico o del trigémino y en lesiones hemisféricas, con compromiso parietal o de la cápsula interna.

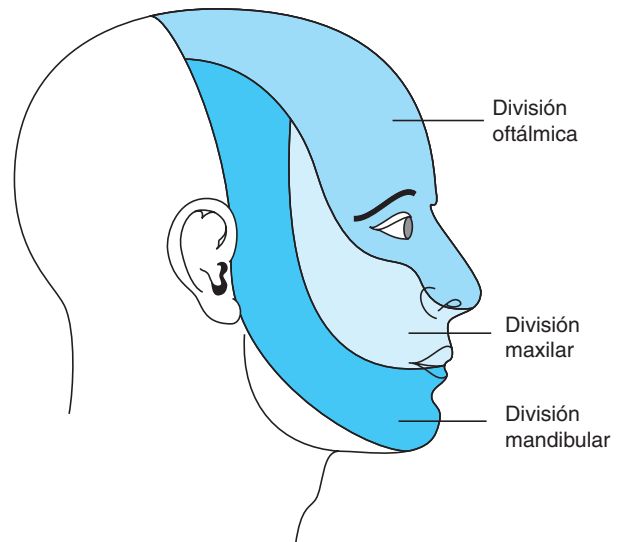


Figura 2-7. Fascículos del nervio trigémino. El fascículo trigeminoventral (línea continua) conduce las sensaciones de dolor, tacto y temperatura. Las fibras trigemino-tálamicas secundarias que se originan en el núcleo sensitivo superior (línea interrumpida) conducen las sensaciones de tacto y presión ascendiendo por dos vías separadas. Ambos fascículos, anterior y posterior, se proyectan al núcleo ventral posteromedial del tálamo (Carpenter, 1982).

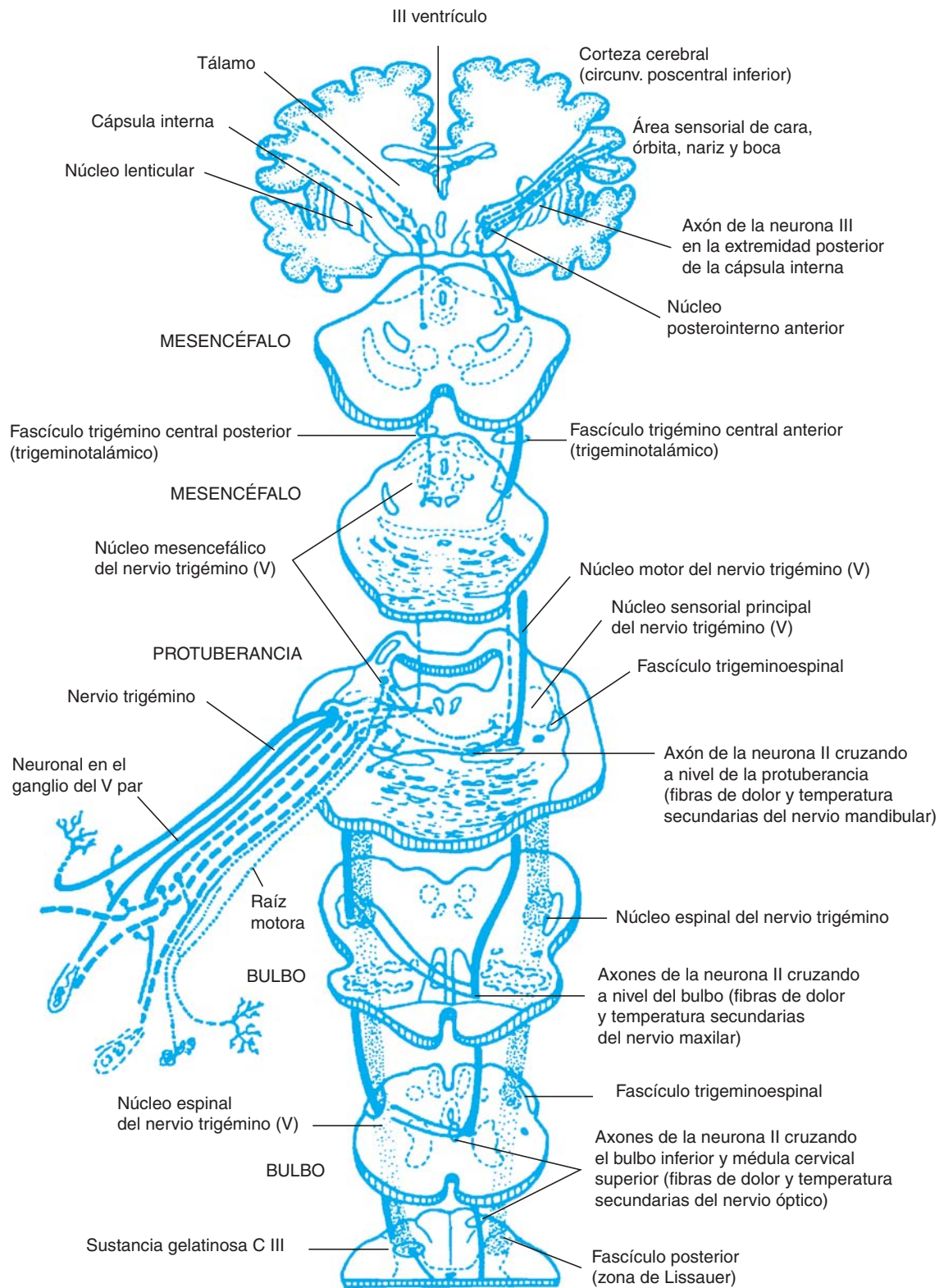


Figura 2-8. Inervación cutánea del nervio trigémino.

Reflejo corneomandibular

Este reflejo consiste en la desviación contralateral de la mandíbula en respuesta a la estimulación corneal. El arco reflejo aferente y el eferente están dados por el trigémino. Su presencia indica interrupción supranuclear del tracto corticotrigeminal ipsilateral.

Nervio facial

El nervio facial es predominantemente motor, y proporciona inervación a los músculos de la cara encargados de la expresión; también tiene fibras parasimpáticas que inervan a las glándulas lagrimales y salivales. Inerva al músculo estapedio en el oído, que actúa atenuando un movimiento excesivo de los huesecillos del oído. Cuando este músculo se paraliza, el paciente puede presentar hiperacusia. El nervio intermediario de Wrisberg, que es la raíz sensitiva y parasimpática del VII par, suministra la cuerda del tímpano que proporciona inervación gustativa a los dos tercios anteriores de la lengua.

Exploración clínica del nervio facial

La porción motora del VII par se examina pidiéndole al paciente que arrugue la frente, cierre los ojos, muestre los dientes o sonría. Con estas maniobras se exploran los músculos de la expresión de la cara como el frontal, el buccinador y el orbicular de los párpados y de los labios. La porción sensitiva del nervio facial se examina en forma práctica, explorando el gusto en los dos tercios anteriores de la lengua. La función secretoria del VII par se determina mediante la lacrimación del paciente. La prueba de Schirmer se efectúa colocando papel de filtro en el párpado inferior, determinando la lacrimación en forma comparativa entre los dos lados.

Lesiones del nervio facial

Una lesión completa del nervio facial en su porción motora, a la salida del agujero estilomastoideo, paraliza totalmente los músculos faciales de ese lado. Una lesión distal al ganglio geniculado produce una parálisis similar a la anterior y altera la secreción salival de las glándulas submandibulares y sublinguales, además de producir hiperacusia y trastornos en el gusto a nivel de los dos tercios anteriores de la lengua. Una lesión proximal al ganglio geniculado ocasiona todo lo anterior y altera la lacrimación de ese lado.

Parálisis facial periférica. Esta parálisis compromete toda una hemicara, se puede producir *lagofthalmus* y se aprecia el fenómeno de Bell, o sea que cuando el paciente trata de cerrar los ojos, en el lado comprometido se eleva el ojo hasta no dejar visible la córnea. La parálisis de Bell se presenta cuando la lesión es distal al ganglio geniculado y aparece espontáneamente. Otras causas pueden ser traumáticas, por diabetes, enfermedades del colágeno o de origen nuclear, como ocurre con lesiones pónicas en las cuales se presenta parálisis periféricas de los pares VII y VI de un lado, con hemiparesia contralateral. Este síndrome pónico se denomina de Millard-Gubler (DeJong, 1979).

Parálisis facial central. En la parálisis facial central o supranuclear, se encuentra paralizado el tercio inferior de

la cara con respecto de la porción superior. Esta parálisis es siempre contralateral a la lesión. El centro nuclear que controla la porción superior de la cara tiene conexiones supranucleares ipsolaterales y contralaterales. El centro nuclear que controla la parte inferior de la cara únicamente tiene inervación supranuclear contralateral. Lo anterior hace que un paciente con una lesión cortical o subcortical presente una parálisis contralateral que compromete el tercio inferior de la cara, respecto de los dos tercios superiores. En algunos casos se comprometen hasta los dos tercios inferiores de la cara con una lesión central.

Nervio acústico

El nervio acústico o auditivo está compuesto por dos sistemas de fibras, que constituyen los nervios coclear y vestibular. El nervio coclear está encargado de la audición, y el vestibular del equilibrio.

Nervio coclear

Los receptores del nervio coclear están conformados por las células auditivas del órgano de Corti situadas en la cóclea. Los impulsos se transmiten a las células bipolares del ganglio espiral de la cóclea. Se forma el nervio coclear, que penetra al puente y termina en los núcleos cocleares ventral y dorsal de éste. Las fibras del núcleo dorsal cruzan el cuarto ventrículo como estria medular acústica, hacia el cerebelo y después de esto se hacen ventrales dentro del puente, para terminar en el lemnisco lateral contralateral. Las fibras del núcleo ventral cruzan el puente como fibras trapezoides al lemnisco contralateral y otras terminan en los cuerpos olivares. Las fibras del lemnisco lateral ascienden a los colículos inferiores y al cuerpo geniculado medial, pasan por la cápsula interna y terminan en la corteza temporal (figura 2-9).

Exámen de la audición

Una técnica muy utilizada es hablarle en voz baja y al oído del paciente, ocluyéndole el oído contralateral. Las pruebas con un diapason de 256 Hz pueden suministrar una gran información sobre el estado de audición del individuo.

Prueba de Rinne. En esta prueba deberá compararse la audición por vías aérea y ósea. Se coloca el diapason en la mastoides del paciente y se le pide que avise cuando deje de oírlo por vía ósea, pasándolo luego frente al conducto auditivo externo. Un paciente normal con Rinne positivo escuchará más por vía aérea que por vía ósea. Los pacientes con problemas conductivos, como tapones de cera o problemas de huesecillos, oirán mejor por vía ósea que por vía aérea. En sorderas neurosensoriales el paciente tendrá disminuida la audición tanto por vía ósea como aérea, y el Rinne será positivo.

Prueba de Weber. Para esta prueba se coloca el diapason en el vértex o la frente del paciente. La persona normal deberá oír igual en ambos oídos; en este caso se habla de un Weber central. En sorderas conductivas la prueba lateraliza hacia el oído comprometido; en sorderas neurosensoriales el paciente oye mejor por el oído sano.

Prueba de Schwabach. Se compara la audición por vía aérea y ósea del paciente con la del examinador.

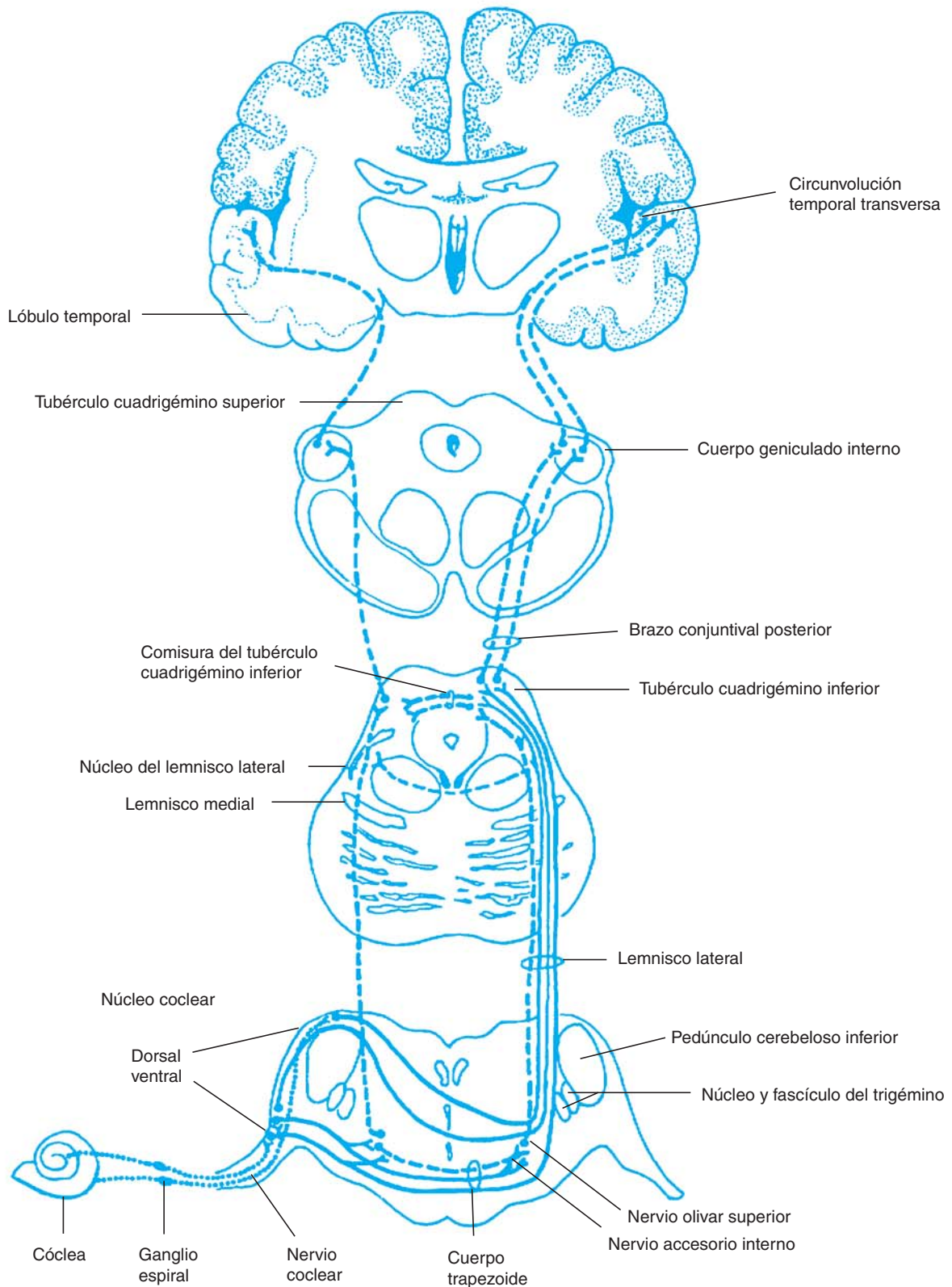


Figura 2-9. Esquema de la vía auditiva. Las fibras auditivas primarias están representadas en punteado. Las fibras secundarias, originadas en los núcleos cocleares dorsal y ventral, forman las estrias acústicas y aparecen en línea continua. Las fibras auditivas que se originan de los núcleos de relevo están en línea interrumpida (Carpenter, 1982).

Tipos de sorderas. Existen dos tipos de sorderas:

1. Neurosensorial.
2. Conductiva.

En la sordera neurosensorial la audición por vía ósea y aérea está disminuida. La relación entre la pérdida de la audición por vías aérea y ósea puede establecerse produciendo como consecuencia un Rinne positivo. Un paciente con un Rinne positivo oye mejor por vía aérea que por vía ósea. La prueba de Weber lateralizada hacia el oído sano, y el Schwabach estará disminuido.

En la sordera conductiva hay pérdida de la audición por vía aérea, estando la vía ósea preservada. En estos casos la prueba de Rinne es negativa. El Schwabach está disminuido y el Weber lateraliza hacia el oído enfermo.

Nervio vestibular

Los receptores del nervio vestibular están situados en el neuroepitelio de la cresta ampular de los canales semi-circulares y en la mácula del utrículo y el sáculo situada en el oído interno (figura 2-10). Los impulsos se propagan a

las células bipolares del ganglio de Scarpa, desde donde se continúan como nervio vestibular. Las fibras del nervio vestibular terminan en cuatro núcleos vestibulares a nivel del tallo. Algunas fibras vestibulares conectan directamente con el cerebelo. Las fibras que se desprenden de los núcleos vestibulares se unen con el fascículo longitudinal medio que, a la vez, tiene conexiones con los pares oculomotores. Otras fibras de los núcleos vestibulares se enlazan en el cerebelo.

Examen de la porción vestibular. El examen de la porción vestibular del VIII par se trata en forma amplia en el capítulo de *Neurootología*.

Nervios glossofaríngeo y neumogástrico

El origen motor de los nervios glossofaríngeo y neumogástrico está en el núcleo ambiguo, localizado en el bulbo. El XI par sólo inerva el músculo constrictor medio de la faringe. Todos estos músculos participan en la deglución. El X par inerva los músculos del paladar, la faringe y la laringe. La sensibilidad del paladar y la faringe está dada por los pares IX y X.

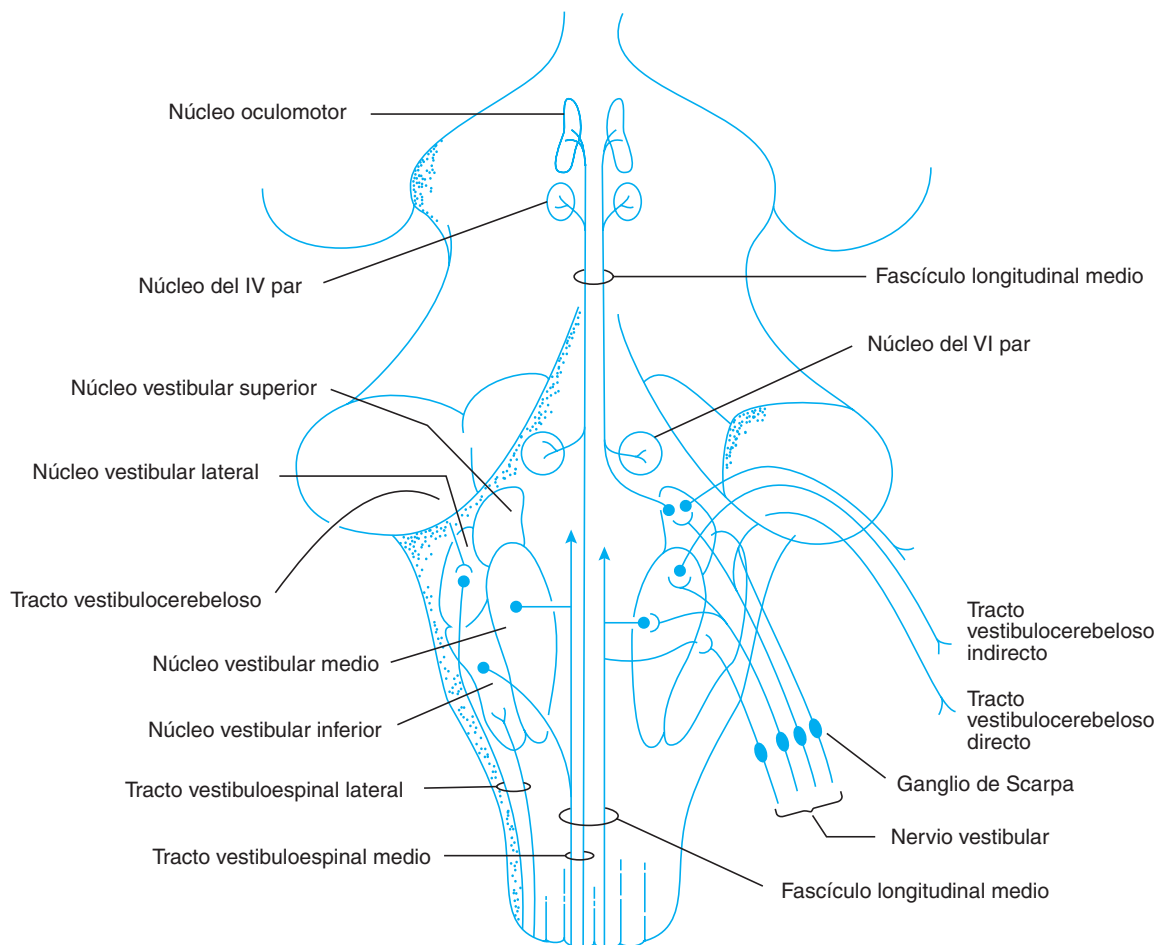


Figura 2-10. Vía vestibular.

Examen del IX par

Las diferentes funciones del IX par son difíciles de examinar, ya que están compartidas con otros nervios. Como el IX par inerva en forma exclusiva el músculo estilofaríngeo, una disfunción motora producirá una muy leve asimetría en el velo del paladar, observándose un descenso del lado comprometido. El IX par da inervación exteroceptiva a la porción posterior de la membrana timpánica y la pared posterior del canal auditivo externo. El gusto, en el tercio posterior de la lengua, también es proporcionado por el IX par. El reflejo nauseoso o palatino está mediado igualmente por el glossofaríngeo. Su falta puede no tener significación patológica, si es bilateral, y sí más valor, cuando es unilateral. La lesión más importante del IX par es, quizá, la neuralgia glossofaríngea. Se produce un dolor intenso lancinante en un lado del velo palatino que se irradia a lo largo de la trompa de Eustaquio hacia la membrana timpánica. En ocasiones, el dolor se asocia con crisis sincopales.

Examen del X par

Es difícil evaluar su función autonómica. La función motora se examina observando una simetría en el velo del paladar, tono adecuado de la voz y presencia de reflejo nauseoso.

Teniendo en cuenta que los pares IX y X tienen un control supranuclear bilateral, una lesión cortical, rara vez, paralizará el velo palatino.

Parálisis pseudobulbar. Si un paciente tiene comprometidos los fascículos corticobulbares, en forma bilateral, por infartos cerebrales bilaterales, tendrá problemas para hablar y deglutir, y en su recuperación mostrará labilidad emocional con llanto y risa explosiva.

Nervio espinal

El nervio espinal o XI par, tiene dos componentes: el nervio espinal y su accesorio. Es por esto que también se le conoce como nervio espinal accesorio. La parte espinal inerva al esternocleidomastoideo y a la porción rostral del músculo trapecoide. La porción accesoria está asociada al vago. Cuando se habla de examinar el nervio espinal se está haciendo referencia a la porción espinal.

Exploración clínica

Para explorar el esternocleidomastoideo y el trapecio se hace que el paciente:

1. Gire la cabeza hacia la derecha o a la izquierda contra resistencia; si el giro es hacia la derecha, se explora el esternocleidomastoideo izquierdo.
2. Empuje contra resistencia hacia delante con la frente; así se exploran los dos esternocleidomastoideos.
3. Trate de elevar el hombro contra resistencia; de esta manera se explora el músculo trapecio.

Nervio hipogloso

El nervio hipogloso se origina en el núcleo hipogloso situado en el bulbo, y le da la inervación motora a la lengua. El XII par controla todos los movimientos de la

lengua; los músculos genioglosos son importantes en estos movimientos. Si la lengua protruye normalmente en línea media, los músculos genioglosos actuarán en forma simétrica; si protruye y se desvía hacia la derecha, el músculo geniogloso derecho está débil. El músculo que mueve la lengua hacia el lado derecho es el geniogloso izquierdo.

Exploración clínica

La posición de la lengua en reposo y al protuirla tiene valor en el examen clínico de este par craneal. Para esta exploración se le pide al paciente que la mueva en todas las direcciones. La aplicación de la punta de la lengua contra el carrillo, ejerciendo el examinador presión en la mejilla del paciente para evaluar su fuerza, es de gran utilidad. También podrá utilizarse otra técnica de examen empleando un bajalenguas que, con la lengua en protrusión, se aplica a lo largo del borde externo de la misma, y se le solicita al paciente que presione contra resistencia sobre el bajalenguas. La lengua parética en reposo por lo general se desvía dentro de la boca hacia el lado sano. Al protuirla, si hay compromiso unilateral, se desviará hacia el lado enfermo. Como parte de la exploración, deberá observarse si está atrofiada la musculatura o si existen fasciculaciones, como es muy común encontrarla en esclerosis lateral amiotrófica. Las lesiones del hipogloso podrán ser supranucleares, nucleares o infranucleares. Es usual que la paresia supranuclear ocurra por compromiso cortical, de la cápsula interna, de los pedúnculos cerebrales o del puente. Las lesiones nucleares se observan más en esclerosis múltiple, lesiones vasculares, tuberculosis (TB), entre otras. Con mucha frecuencia, las infranucleares se observan con platibasia, fracturas de base del cráneo, tumores del XII par, entre otros.

EXAMEN MOTOR

Antes de iniciar el examen motor del paciente es útil determinar su lateralidad: si es diestro o zurdo. La inspección es importante: desde que ingresa a la sala de examen podrá observarse su marcha. El examen motor incluye comprobar: fuerza muscular, tono, trofismo, reflejos osteotendinosos y marcha. Siempre conviene comparar el lado derecho con el izquierdo y determinar cualquier diferencia.

FUERZA MUSCULAR

La fuerza muscular deberá explorarse en forma activa, haciendo que el paciente ejerza movimientos contra la resistencia del examinador y soporte los movimientos activos de éste. En el examen deberá palpase el músculo explorado y observarse si existe contracción muscular.

Se han utilizado varios métodos de graduación de la fuerza muscular. A continuación se enumera uno de los más sencillos y comunes (Walton, 1981):

- Grado 0. No hay contracción.
- Grado 1. Contracción muscular.
- Grado 2. Movimiento activo no contra gravedad.
- Grado 3. Movimiento activo contra gravedad.
- Grado 4. Movimiento activo contra gravedad y resistencia.
- Grado 5. Fuerza muscular normal.

Hay debilidad o paresia cuando está disminuida la fuerza muscular, y plejía cuando falta la fuerza muscular. La debilidad o paresia podrá comprometer un músculo o grupos musculares y producir monoparesia o monoplejía cuando está comprometida una extremidad; diparesia o diplejía cuando están comprometidos dos grupos musculares equivalentes en cada lado, como diparesia braquial; hemiparesia o hemiplejía cuando hay compromiso de un hemicuerpo; paraparesia o paraplejía cuando hay compromiso de miembros inferiores (MMII); cuadriparesia o cuadriplejía, cuando hay compromiso de las cuatro extremidades. Al evaluar la fuerza muscular es esencial determinar si la debilidad es más distal o proximal, toda vez que un compromiso proximal hace pensar en una miopatía, mientras se puede observar más un mayor compromiso distal en una polineuropatía. Para evaluar paresias leves se recomiendan las maniobras antigravitatorias. El paciente con paresia leve de una de sus extremidades superiores hará pronación al extender los brazos hacia delante, manteniendo los ojos cerrados. En cuadros de debilidad leve de MMII, puede observarse un signo de Barré positivo, el cual puede explorarse colocando al paciente en posición prona con las piernas en flexión en ángulo recto. En debilidad de flexores de las piernas se produce una caída rápida o gradual de la pierna parética; esto se llama signo de Barré positivo (DeJong, 1979).

Exploración de los diferentes grupos musculares

En el examen de la motilidad es muy valiosa la exploración de los diferentes grupos musculares, que incluyen músculos del cuello, cintura escapular y pélvica.

Músculos del cuello

Es importante explorar los músculos del cuello, cuya función principal es extenderlo y flexionarlo. La flexión del cuello se debe hacer contra resistencia, observándose el esternocleidomastoideo, el platisma y otros músculos flexores (figura 2-11). Los músculos extensores también se exploran contra resistencia, observándose el trapecio y otros extensores del cuello (figura 2-12).

Cintura escapular

Trapecio. Se explora haciendo que el paciente retraiga el hombro contra la resistencia del examinador. Es innervado por el nervio espinal, C3-C4 (figura 2-13).

Romboides. Colocando la mano en la cintura, el paciente retrae el hombro, contra la resistencia del examinador, quien trata de llevarlo hacia delante. Es innervado por el nervio escapular dorsal, C4-C5 (figura 2-14).

Serrato. El paciente extiende los brazos hacia delante y ejerce fuerza contra una pared. Normalmente, no debe apreciarse escápula alada. Es innervado por el nervio torácico largo, C5-C7 (figura 2-15).

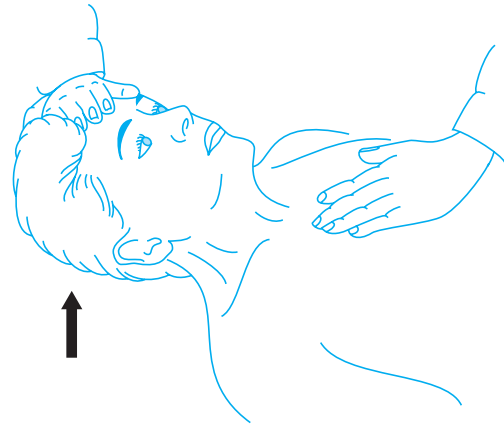


Figura 2-11. Evaluación de la flexión del cuello. El paciente intenta flexionar el cuello contra resistencia. Con esta maniobra se palpan los músculos esternocleidomastoideo, platisma y otros músculos flexores.

Deltoides. El paciente trata de abducir el brazo contra resistencia. El músculo deltoides podrá palparse. Es innervado por el nervio axilar, C5-C6 (figura 2-16).

Supraespinoso. Durante la primera parte de la abducción del brazo hay contracción del supraespinoso. Es innervado por el nervio supraescapular, C5-C6 (figura 2-17).

Pectoral mayor. Sus fibras se contraen durante la aducción del brazo contra resistencia. Es innervado por uno de los nervios torácicos, C5-T1 (figura 2-18).

Infraespinoso. Rotación externa del brazo. Se explora haciendo que el paciente flexione el codo, manteniendo el brazo externamente. Es innervado por el nervio supraescapular, C4-C5-C6 (figura 2-19).

Bíceps. Se explora haciendo que el paciente flexione el antebrazo contra resistencia. Es innervado por el nervio musculocutáneo, C5-C6 (figura 2-20).

Braquiorradial. Con el antebrazo en posición intermedia entre la supinación y la pronación, se le pide al paciente

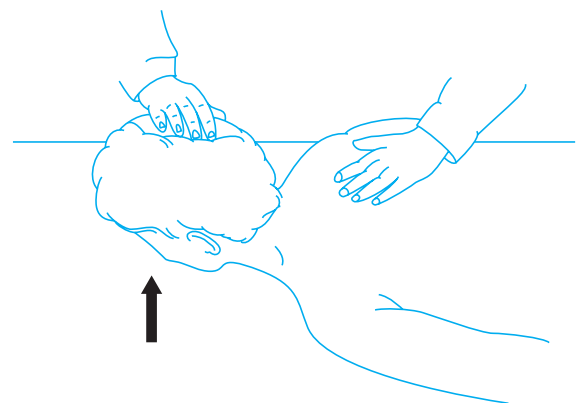


Figura 2-12. Evaluación del trapecio y otros músculos extensores del cuello. El paciente intenta extender el cuello contra resistencia.

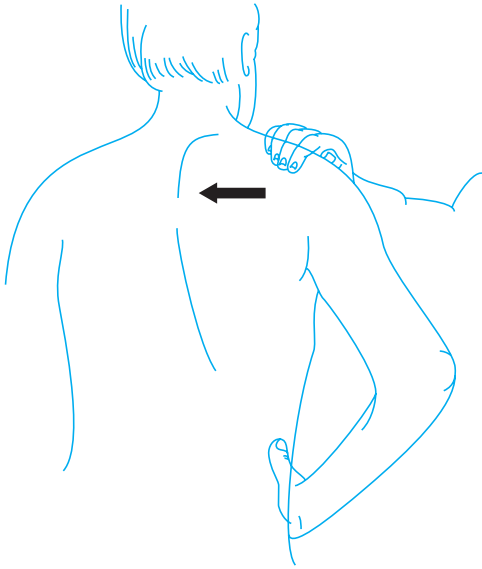


Figura 2-13. Evaluación del trapecio. Con la retracción del hombro contra resistencia las fibras medias del músculo pueden ser vistas y palpadas.

que flexione el antebrazo contra resistencia, observando y palpando la contracción del músculo. Es innervado por el nervio radial, C5 a C6 (figura 2-21).

Tríceps. Con el antebrazo en semiflexión se le pide al paciente que extienda el antebrazo contra resistencia. Es innervado por el nervio radial, C6-C8-T1 (figura 2-22).

Supinadores del antebrazo. Estos músculos son: bíceps, *braquiorradialis*, *supinador brevis*, *extensor carpi radialis longus*. Su exploración se efectúa con el antebrazo exten-



Figura 2-15. Evaluación del serrato anterior. El paciente ejerce fuerza contra una pared con sus brazos extendidos hacia adelante. Normalmente el borde medial de la escápula permanece unido a la pared torácica.

dido. Se le pide al paciente que trate de hacer supinación contra resistencia. Son innervados por los nervios musculocutáneo y radial, C5-C6, C7-C8 (figura 2-23).

Pronadores del antebrazo. Con el antebrazo en supinación se le pide al paciente que lleve el antebrazo en pronación, contra resistencia. Son innervados por los nervios radial y mediano, C5-C6, C7-C8 (figura 2-24).

Flexores de la muñeca. Se exploran flexionando la muñeca contra resistencia. Los músculos que intervienen en esta acción son el flexor radial del carpo (*carpi radialis*)

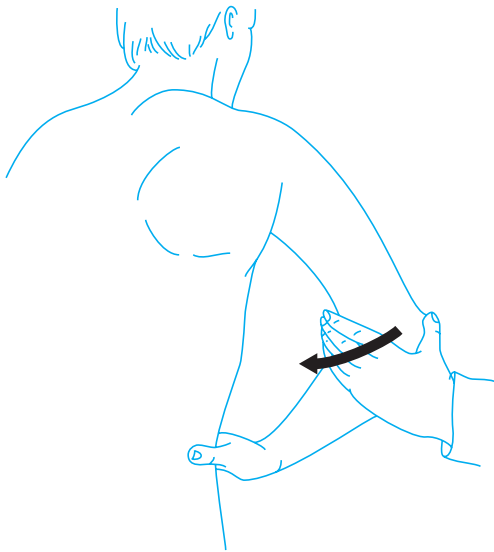


Figura 2-14. Evaluación del romboides. Con la mano sobre la cadera el paciente retrae el hombro, contra la fuerza del examinador que tracciona el codo hacia adelante.

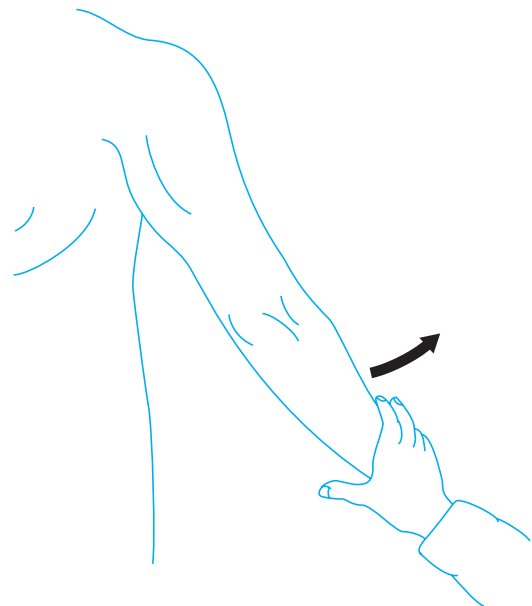


Figura 2-16. Evaluación del deltoides. El paciente intenta abducir su brazo contra resistencia.

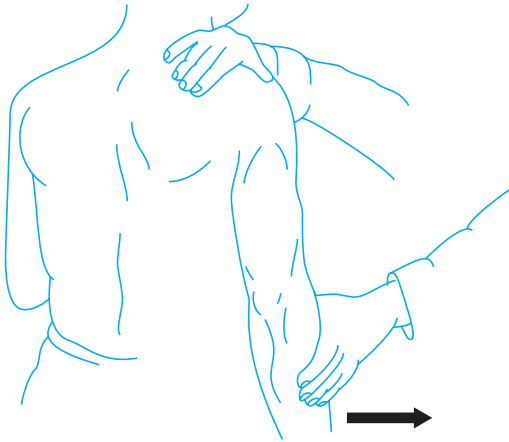


Figura 2-17. Evaluación del supraespinoso. Las fibras del músculo pueden ser palpadas durante la primera fase de abducción del brazo.

y el flexor ulnar del carpo (*carpi ulnaris*). Son inervados por los nervios radial y mediano, C6-C7-C8-T1 (figura 2-25).

Extensores de la muñeca. Se exploran extendiendo la mano sobre la muñeca contra resistencia. Estos músculos reciben inervación del nervio radial, C6-C7-C8 (figura 2-26).

Flexor de los dedos. La principal función del músculo flexor de los dedos profundo es flexionar las falanges distales de los dedos segundo, tercero, cuarto y quinto. Si continúa su acción flexiona las falanges restantes y finalmente la mano. Su exploración se hace solicitándole al paciente que haga resistencia a la extensión de las falanges distales. La porción radial de este músculo está inervada por el mediano y la porción cubital por el nervio cubital, C7-T1 (figura 2-27).

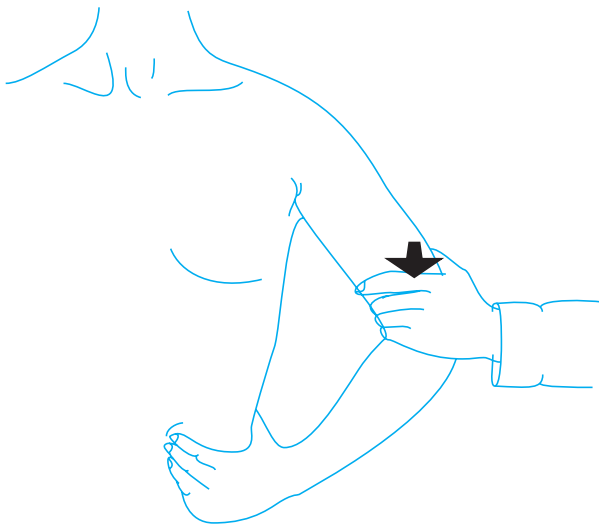


Figura 2-18. Evaluación del músculo pectoral mayor. La contracción del músculo puede observarse con la abducción del brazo contra resistencia.



Figura 2-19. Evaluación del infraespinoso. Este músculo puede palparse con la rotación del brazo mientras el codo se encuentra flexionado y unido al tronco.

Extensor de los dedos. El extensor común de los dedos (*digitorum communis*) extiende las falanges proximales de los dedos segundo, tercero, cuarto y quinto. Su exploración se hace con los dedos extendidos. Se le pide al paciente que resista a la flexión de los dedos del examinador, a nivel de la articulación metacarpofalángica. Es inervado por el nervio radial, C6-C8 (figura 2-28).

Extensores del dedo pulgar. Se necesita explorar dos músculos: el extensor largo del pulgar (*pollicis longus*) y el extensor corto del pulgar (*pollicis brevis*). El extensor largo del pulgar se explora haciendo que el paciente resista a la flexión pasiva del dedo pulgar a nivel de la articulación interfalángica. Es inervado por el nervio radial, C6-C8. El extensor corto del pulgar se explora pidiéndole al paciente que ofrezca resistencia pasiva a la

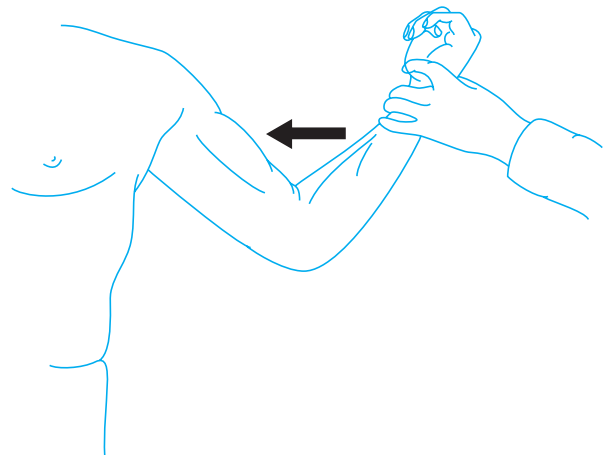


Figura 2-20. Evaluación del bíceps. El músculo se palpa al intentar flexionar el antebrazo contra resistencia.

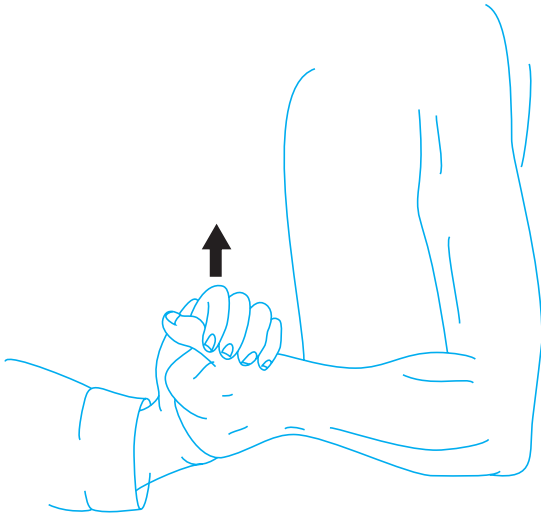


Figura 2-21. Evaluación del braquiorradial. El músculo puede palparse al flexionar el antebrazo semipronado contra resistencia.

flexión del pulgar a nivel de la articulación metacarpofalángica. También es inervado por el nervio radial, C6-C8 (figura 2-29).

Flexor del pulgar. El flexor largo del pulgar flexiona el pulgar. Su exploración se efectúa pidiéndole al paciente que presente resistencia a la extensión de la falange distal del pulgar. Es inervado por el nervio mediano, C8-T1 (figura 2-30).

Abducción del pulgar. Hay abducción palmar y radial del dedo pulgar. La abducción palmar se explora colocando el dorso de la mano del paciente sobre una mesa. Se le coloca un lápiz entre el pulgar y la palma de la mano. Luego se le pide que eleve el pulgar contra resis-

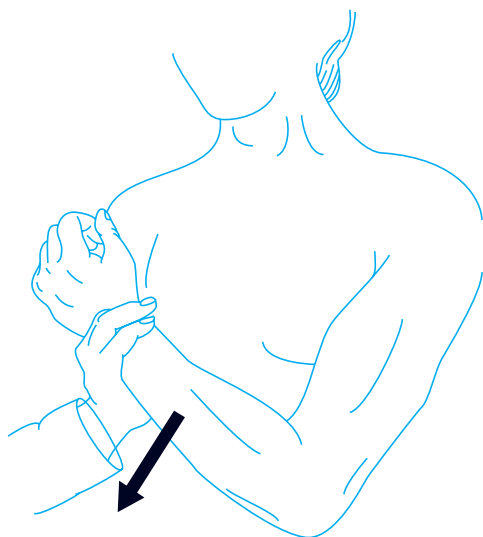


Figura 2-22. Evaluación del tríceps. El músculo puede ser palpado al intentar extender contra resistencia el antebrazo parcialmente flexionado.

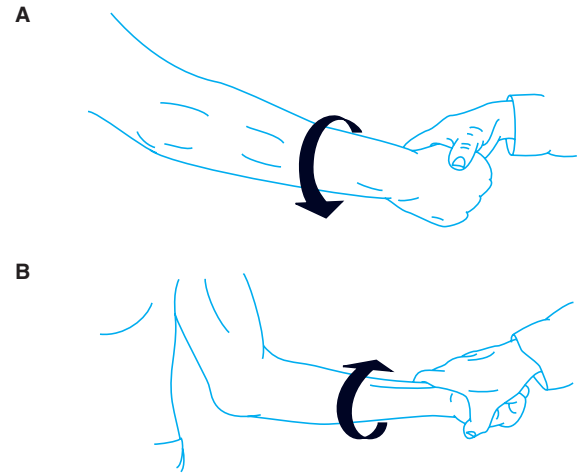


Figura 2-23. Evaluación de los supinadores del antebrazo. **A)** El músculo puede ser palpado al intentar supinar contra resistencia extendido. **B)** El músculo puede ser palpado al intentar supinar contra resistencia el antebrazo flexionado.

tencia. Esta acción la ejecutan: el abductor corto del pulgar, que recibe inervación del nervio mediano, C8-T1; el abductor largo del pulgar, inervado por el nervio radial, C6- C8; el flexor corto del pulgar, inervado por los nervios cubital y mediano, C8-T1; y el oponente del pulgar (*opponens pollicis*), inervado por el nervio mediano, C8-T1.

La abducción radial se explora colocando la mano verticalmente sobre el borde cubital y pidiéndole al paciente que eleve el pulgar contra resistencia. Esta acción está dada por el abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar, inervados por el nervio radial, C6-C8 (figura 2-31).

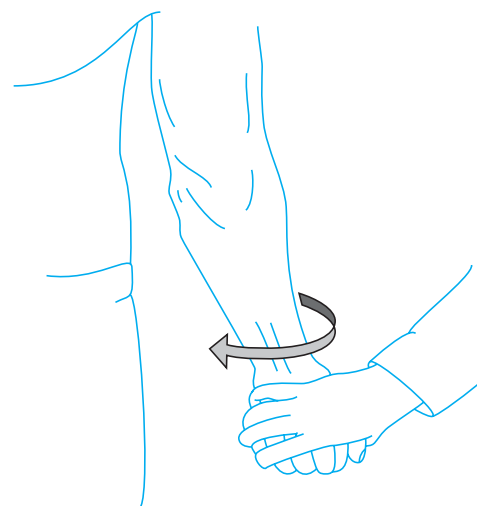


Figura 2-24. Evaluación de la pronación del antebrazo. La contracción del pronador redondo (*pronator teres*) se observa con la pronación del antebrazo resistencia.

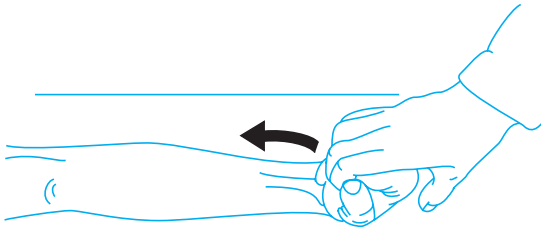


Figura 2-25. Evaluación de los flexores de la muñeca. Con la flexión de la mano contra resistencia el flexor radial del carpo puede ser palpado sobre el lado radial de la muñeca y el flexor ulnar del carpo sobre el lado cubital.

Aducción del pulgar. Se describen dos aducciones: cubital y palmar. Para explorar la cubital se le pide al paciente que sostenga una hoja de papel entre el pulgar y el aspecto radial del dedo índice. Para la aducción palmar se le solicita al paciente que, contra resistencia, trate de aproximar el dedo pulgar al dedo índice. El músculo que más actúa en la aducción del pulgar es el aductor del pulgar, innervado por el nervio cubital, C8-T1 (figuras 2-32 y 2-33).

Oponencia del pulgar. La oponencia del pulgar se realiza pidiéndole al paciente que, contra resistencia, toque con el dedo pulgar, la punta del dedo pequeño. Esta acción la realiza el oponente del pulgar, innervado por el nervio mediano, C8-T1 (figura 2-34).

Aducción de los dedos. La aducción de los dedos se realiza pidiéndole al paciente que, con los dedos en abducción, los lleve en aducción contra resistencia. Esta acción la ejecutan los interóseos, innervados por el nervio cubital, C8-T1 (figura 2-35).

Abducción de los dedos. Para explorar esta abducción, el paciente deberá ofrecer resistencia a la tendencia del examinador de juntar los dedos. Esta acción también es de los interóseos, innervados por el nervio cubital, C8-T1 (figura 2-36).

Cintura pélvica

Flexores del muslo. El principal músculo flexor de la cadera es el músculo iliopsoas, innervado por el nervio del psoas y el nervio femoral, L1-L4. Este músculo se explo-

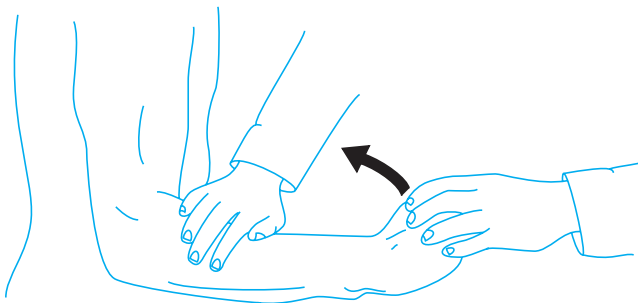


Figura 2-26. Evaluación de los extensores de la muñeca. Los extensores radial largo del carpo, ulnar del carpo, y común de los dedos pueden observarse al intentar extender la mano a nivel de la muñeca contra resistencia.

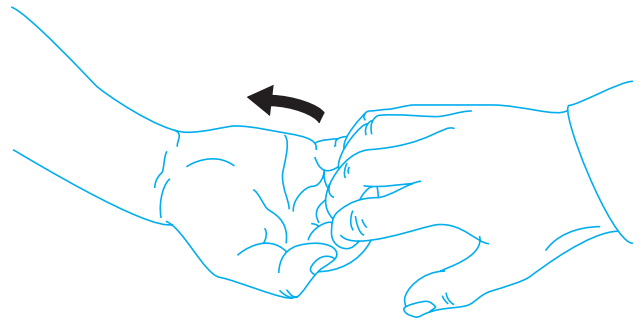


Figura 2-27. Evaluación del flexor de los dedos. El paciente ejerce resistencia contra una fuerza que intenta extender las falanges distales, mientras las falanges medias están fijas.

ra pidiéndole al paciente que flexione el muslo contra resistencia (figura 2-37).

Extensores del muslo. El principal músculo extensor de la cadera es el glúteo mayor (*gluteus maximus*). Su innervación la recibe del nervio glúteo inferior, L5-S1-S2. Su exploración se hace colocando al paciente en posición prona y pidiéndole que extienda el muslo contra resistencia (figura 2-38).

Abductores del muslo. Los principales músculos abductores de la cadera son: glúteo medio (*gluteus medius*), piriforme (*piriformis*), sartorio (*sartorius*) y tensor de la fascia lata (*fasciae latae*). El glúteo medio está innervado por el nervio glúteo superior, L4-S1; el piriforme por el nervio piriforme, S1-S2; el sartorio por el nervio femoral; L2-L4; y el tensor de la fascia lata por el nervio glúteo superior, L4-S1. Su exploración se efectúa con el paciente en posición de decúbito supino y pidiéndole que mueva su extremidad inferior hacia fuera contra resistencia (figura 2-39).

Aductores del muslo. Los aductores del muslo están innervados por el nervio obturador; L2, L3, L4 (figura 2-40).

Rotadores internos del muslo. La rotación interna del muslo corresponde principalmente a los músculos: glúteo medio, glúteo menor (*gluteus minimus*) y tensor de la fascia lata. El glúteo medio está innervado por el nervio glúteo superior, L4-S1; el glúteo menor por el glúteo superior, L4-S1; y el tensor de la fascia lata por el nervio glúteo superior, L4-S1. Para explorarlos el paciente debe

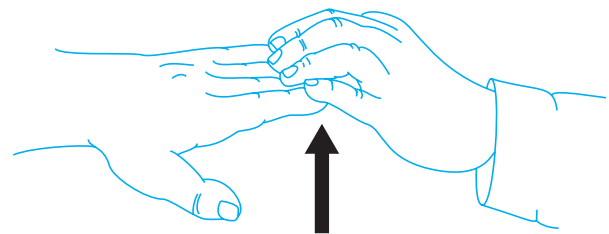


Figura 2-28. Evaluación de los extensores de los dedos. Con la mano en extensión el paciente resiste la fuerza del examinador que intenta flexionar los dedos a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas.

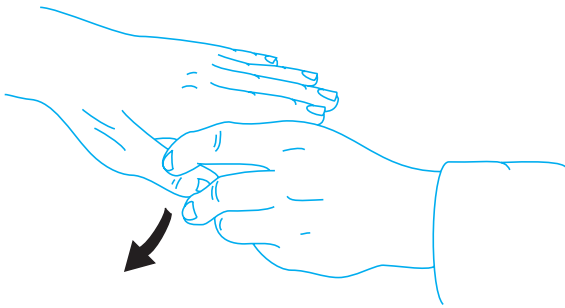


Figura 2-29. Evaluación de los extensores del dedo pulgar. El paciente intenta resistir la flexión del pulgar a nivel de la articulación interfalángica.

estar en posición prona y con la pierna flexionada, se le pide que la lleve lateralmente contra resistencia (figura 2-41).

Rotadores externos del muslo. La rotación externa del muslo la efectúan los músculos: glúteo mayor, inervado por el nervio obturador, L2-L4; gemelo (*gemellus*) superior e inferior, inervados por el nervio femoral, L4-S1. Su exploración es muy similar a la rotación externa del muslo. Se coloca al paciente en posición prona; con la pierna en flexión se le pide que la lleve hacia adentro contra resistencia.

Flexores de la pierna. La flexión de la pierna la ejecutan principalmente los músculos: bíceps femoral (*biceps femoris*), semimembranoso (*semimembranosus*) y semitendinoso (*semitendinosus*). Estos músculos están inervados por el nervio tibial, L4-L5, S1-S2. Su exploración se hace colocando al paciente en posición prona, y pidiéndole que trate de mantener la pierna en flexión, mientras el examinador trata de extenderla (figura 2-42).

Extensores de la pierna. La extensión de la pierna la ejerce el cuádriceps que está inervado por el nervio femoral, L2-L4. Se explora con el paciente en posición supina, pidiéndole que extienda la pierna, contra resistencia (figura 2-43).

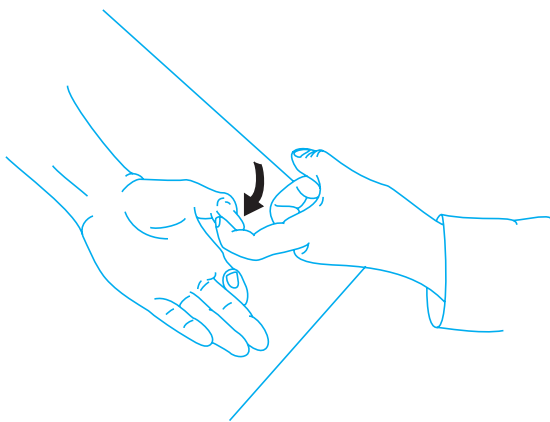


Figura 2-30. Evaluación del flexor pulgar. El paciente intenta resistir la extensión de la falange distal del dedo pulgar mientras la falange proximal está fija.

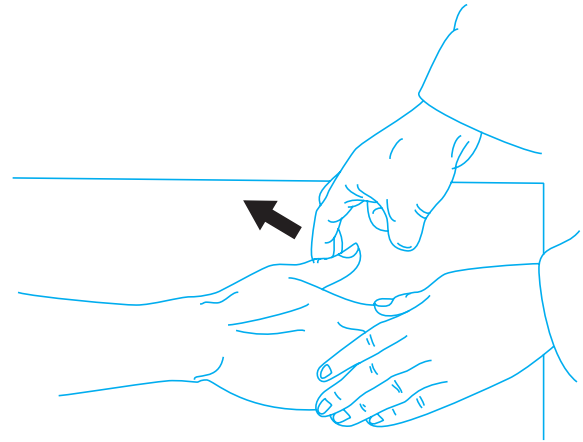


Figura 2-31. Evaluación de la abducción del pulgar. El paciente intenta abducir en el mismo plano de la palma. Con esta maniobra se palpa el tendón del abductor largo del pulgar.

Plantiflexión. La plantiflexión la ejercen sobre todos los músculos gastrocnemio (*gastrocnemius*), sóleo (*soleus*) y plantares, a los cuales inerva el nervio tibial, L5-S2. Su exploración se efectúa pidiéndole al paciente que ejerza plantiflexión del pie, contra resistencia (figura 2-44).

Dorsiflexión del pie. La dorsiflexión del pie la ejecuta fundamentalmente el músculo tibial (*tibialis*) anterior, que recibe inervación del nervio peroneo, L4-L5-S1. Se explora haciendo que el paciente ejerza dorsiflexión del pie, contra resistencia (figura 2-45).

Inversión del pie. La inversión del pie la realiza principalmente el músculo tibial posterior, es inervado por el nervio tibial, L5-S1. Para explorarlo se le pide al paciente que haga inversión del pie, contra resistencia (figura 2-46).

Eversión del pie. La eversión del pie la ejercen los siguientes músculos: largos y cortos del peroneo (*peronei longus* y *brevis*) y el extensor largo de los dedos del pie (*digitorum longus*). Los largos y cortos del peroneo reciben inervación del nervio peroneo superficial, L4-S1, y el extensor largo de los dedos del pie del nervio peroneo profundo, L4-S1 (figura 2-47).

TONO MUSCULAR

El tono muscular es la tensión muscular, o la resistencia normal del músculo a movimientos pasivos cuando falta control voluntario (DeJong, 1979).

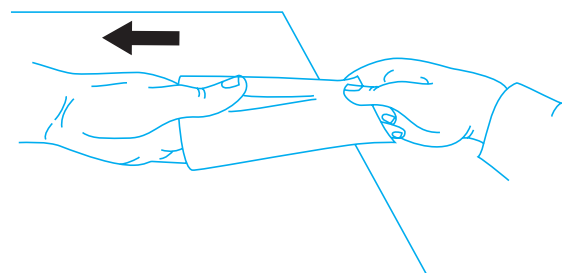


Figura 2-32. Evaluación de la aducción ulnar del pulgar. El paciente intenta mantener un papel entre el pulgar y el borde radial del dedo índice.

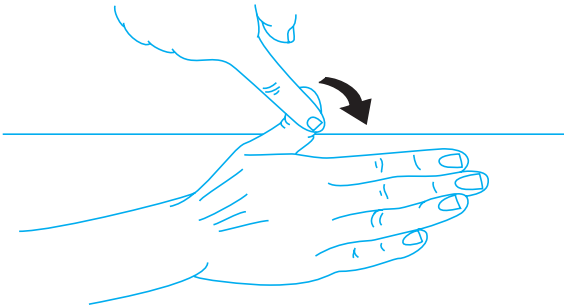


Figura 2-33. Evaluación de la aducción palmar del pulgar. El paciente intenta contra resistencia aproximar el pulgar al aspecto palmar del dedo índice.

El músculo normal muestra cierta resistencia a los movimientos pasivos. Para examinarlo el paciente debe estar en posición cómoda, y en lo posible distraído con alguna conversación durante el examen. La palpación de la musculatura y la movilización pasiva ayudarán a identificar el estado del tono muscular. La disminución del tono muscular se denomina hipotonía y el aumento del tono se conoce como hipertonía.

Hipotonía

Es común en lesiones periféricas, como una polineuropatía, en lesiones medulares durante un estado de choque, en problemas cerebelosos y en enfermedades musculares. Los eventos cerebrovasculares, durante su primera fase, también pueden cursar con flacidez.

Hipertonía

Por lo general, se presenta en lesiones de la motoneurona superior. La disfunción se encuentra, con frecuencia, en el sistema piramidal o extrapiramidal, y existe un desequilibrio entre las motoneuronas alfa y gama. La rigidez extrapiramidal es un estado de hipertonía, y

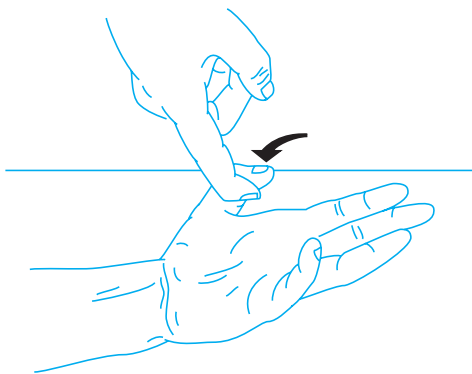


Figura 2-34. Evaluación de la oponencia del pulgar. El paciente intenta contra resistencia tocar con el pulgar la punta del dedo pequeño.

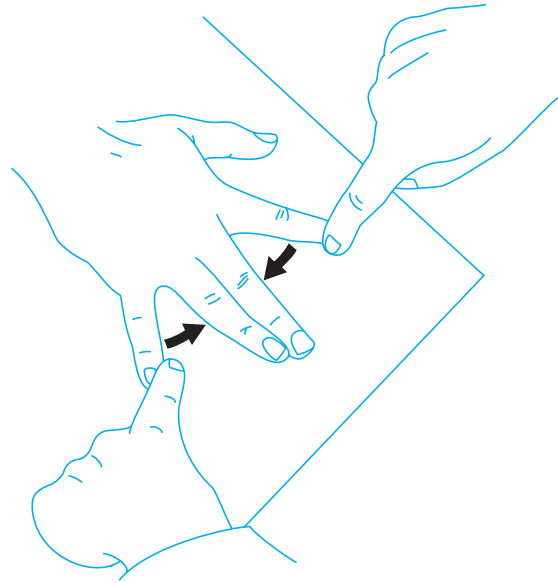


Figura 2-35. Evaluación de la aducción de los dedos. El paciente intenta aducir los dedos contra resistencia.

puede observarse en la enfermedad de Parkinson, degeneración nigroestriatal o parálisis supranuclear progresiva. En estos pacientes puede verse este fenómeno de rueda dentada. En algunas lesiones piramidales o extrapiramidales también se aprecia el fenómeno de *Gegenhalten*, que es un estado de resistencia exagerada de una o varias extremidades a cambios pasivos de su postura. La espasticidad es un aumento exagerado del tono muscular debido a una lesión piramidal que, además, con frecuencia cursa con hiperreflexia. Varias lesiones corticales o medulares como los eventos cerebrovasculares o tumores medulares, pueden producir espasticidad, la

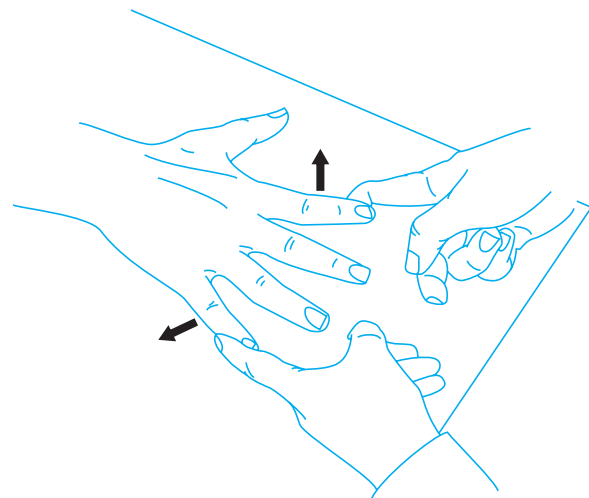


Figura 2-36. Evaluación de la abducción de los dedos. El paciente resiste el intento del examinador para mantener juntos los dedos.

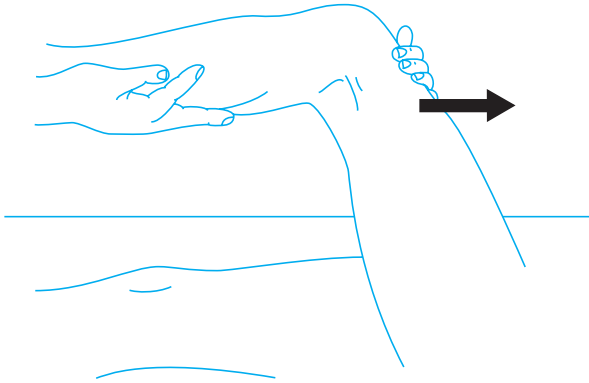


Figura 2-37. Evaluación de los flexores del muslo. El paciente intenta flexionar el muslo sobre la pelvis contra resistencia. La rodilla se encuentra flexionada y la pierna descansa sobre la mano del examinador.

espasticidad exagerada en los MMII puede causar marcha en tijera.

TROFISMO

En el examen motor, también deberá considerarse el volumen muscular. La disminución en el volumen o masa muscular es la atrofia, mientras que el aumento es la hipertrofia. La atrofia o disminución del volumen muscular se observa con frecuencia en enfermedades de motoneurona, como esclerosis lateral amiotrófica o atrofia espinal progresiva. Algunas polineuropatías y enfermedades musculares también pueden cursar con atrofia muscular. El desuso es igualmente una causa importante de atrofia muscular. La hipertrofia es mucho menos frecuente, y puede ser fisiológica por ejercicio o presentarse en algunas enfermedades musculares como ciertas formas de distrofia.

REFLEJOS OSTEOMUSCULARES

Los reflejos osteomusculares son los que se desencadenan al aplicar un estímulo a un tendón, periosteo, hueso

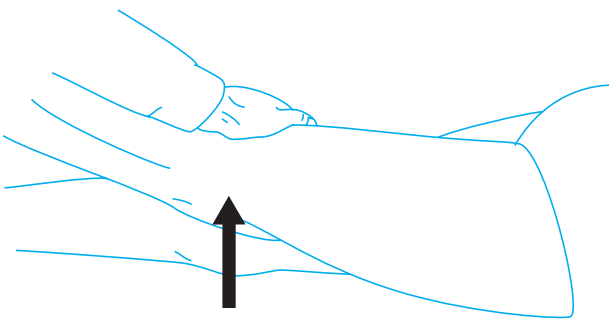


Figura 2-38. Evaluación de los extensores del muslo. El paciente en posición de prono, con la pierna flexionada a nivel de la rodilla, intenta extender el muslo contra resistencia.

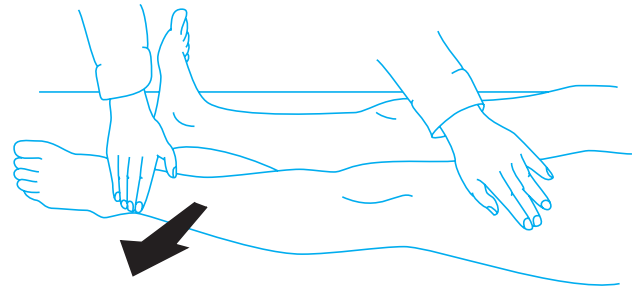


Figura 2-39. Evaluación de la abducción del muslo. El paciente intenta mover la pierna en extensión hacia afuera contra resistencia.

o aponeurosis. Los reflejos se exploran por lo general con un martillo de reflejos que tenga un elemento de caucho para percudir.

Los reflejos pueden clasificarse de la siguiente manera:

- 0 Reflejos ausentes.
- + Presentes pero disminuidos.
- ++ Normales.
- +++ Aumentados.
- ++++ Notoriamente aumentados y asociados a clonus.

Los reflejos deben tomarse comparativamente en ambos lados, determinando cualquier asimetría.

Reflejos osteomusculares de miembros superiores (MMSS)

Reflejo bicipital. Para explorar este reflejo el paciente debe colocar el antebrazo en semiflexión y se le percute el tendón del biceps, interponiendo el examinador el dedo pulgar.

La inervación motora para este reflejo la suministra el musculocutáneo, C5-C6 (figura 2-48).

Reflejo tricipital. Se explora percudiendo el tendón del tríceps, el cual es inervado por el nervio radial, C6-C8 (figura 2-49).

Reflejo estilorrádial. Se explora percudiendo el proceso estiloides del radio. La respuesta es flexión del antebrazo, junto con supinación. La inervación de este reflejo la da el nervio radial, C5-C6 (figura 2-50).

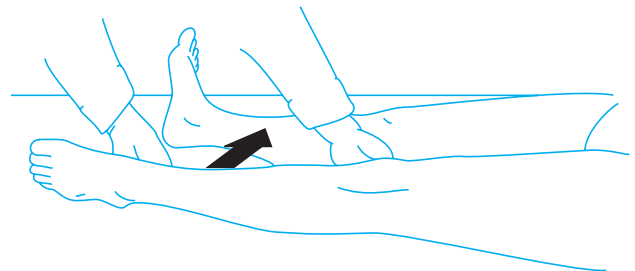


Figura 2-40. Evaluación de la aducción del muslo. El paciente intenta aducir contra resistencia la pierna extendida.

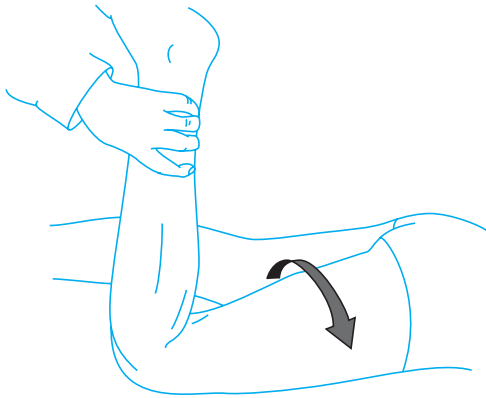


Figura 2-41. Evaluación de la rotación interna del muslo. El paciente intenta llevar lateralmente el pie contra resistencia rotando la cadera medialmente.

Reflejo pectoral. Se explora percutiendo el tendón del músculo pectoral. El brazo debe de estar en posición media entre la aducción y abducción. La respuesta es la aducción y leve rotación del brazo. La inervación de este reflejo corresponde principalmente a los nervios torácicos, C5-T1 (figura 2-51).

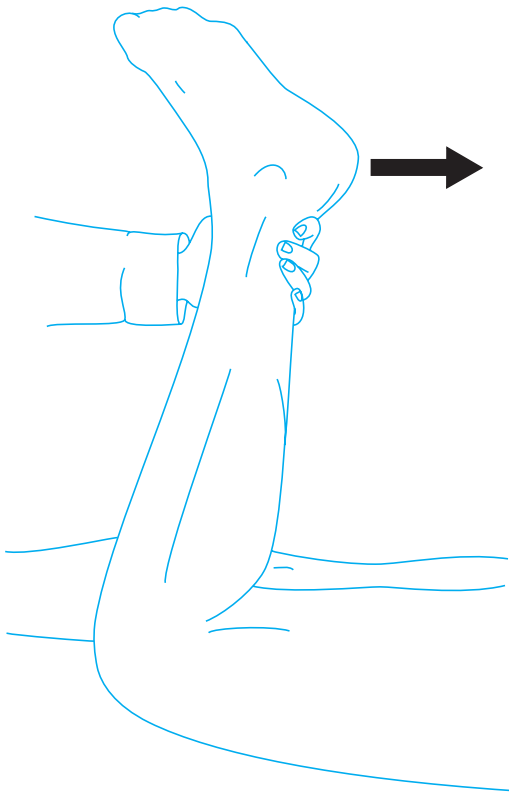


Figura 2-42. Evaluación de los flexores de las piernas. El paciente intenta mantener flexionada la pierna mientras el examinador intenta extenderla.

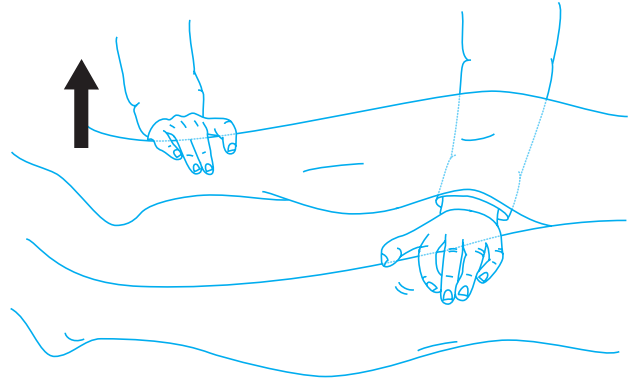


Figura 2-43. Exámen de los extensores de la pierna. En posición supina el paciente intenta extender la pierna a nivel de la rodilla contra la resistencia del examinador.

Reflejos osteomusculares de miembros inferiores (MMII)

Reflejo patelar. Para explorarlos se percute el tendón del cuádriceps. La extensión de la pierna es su respuesta, que si es exagerada no sólo puede producir extensión de la pierna sino aducción del muslo, la cual puede ser bilateral. La inervación de este reflejo la da el nervio femoral, L2-L4 (figura 2-52).

Reflejo aquiliano. Se explora percutiendo el tendón de Aquiles. La respuesta es una plantiflexión. Esta exploración se hace con el paciente acostado o arrodillado (figura 2-53). Su inervación la proporciona el nervio tibial, L5-S2.

Los reflejos osteomusculares de más valor clínico son: el bicipital, el tricipital, el estilorradiar, el patelar y el aquiliano. El aumento de los reflejos indica una afección de la vía piramidal conocida como hiperreflexia. La disminución de los reflejos es común en lesiones de la motoneurona inferior y se denomina hiporreflexia o arreflexia. En 3 a 10% de los pacientes normales, sin evidencia de enfermedad neurológica, faltan uno o más de estos reflejos. Cuando se presenta dificultad en desencadenar un reflejo, pueden utilizarse maniobras que lo refuercen, como la de Jendrassik (Gassel y Daimtopoulos, 1964), que consiste en entrelazar los dedos de ambas

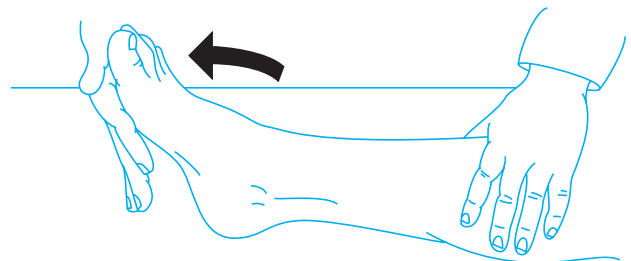


Figura 2-44. Evaluación de la plantiflexión. El paciente intenta flexionar la planta del pie contra resistencia.

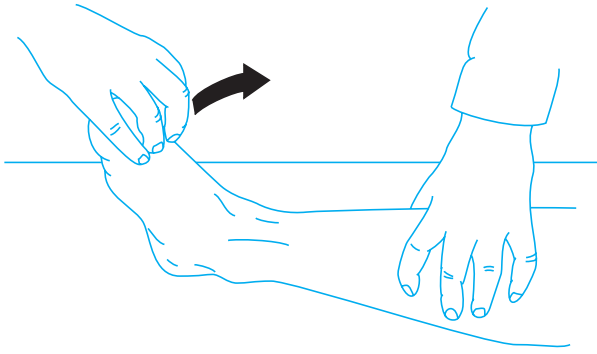


Figura 2-45. Evaluación de la dorsiflexión del pie. El paciente intenta dorsiflexionar el pie contra resistencia.

manos en flexión y tratar de separarlas mientras se están explorando los reflejos (figura 2-54).

Reflejos cutáneos

Dentro de los reflejos cutáneos, figuran principalmente los cutáneos abdominales y los cremasterianos; a la vez, los cutáneos abdominales se dividen en superiores, medios e inferiores.

Reflejos cutáneos abdominales superiores. Para explorarlos se estimula la pared abdominal en forma horizontal o diagonal en el cuadrante superior. La respuesta es la contracción de esta musculatura. Su inervación la dan los nervios intercostales, T7-T9.

Reflejos cutáneos abdominales medios. Su exploración es muy semejante al caso anterior, pero se estimula la piel alrededor del ombligo. Su inervación la dan los nervios intercostales, T9-T11.

Reflejos cutáneos abdominales inferiores. Se exploran estimulando la piel del cuadrante inferior del abdomen en forma horizontal o diagonal. Su inervación la dan el nervio intercostal y los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal, T11-T12.

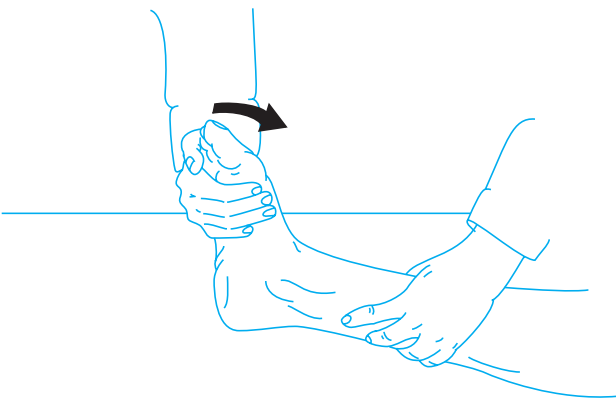


Figura 2-46. Evaluación de la inversión del pie. El paciente intenta llevar hacia el borde interno del pie contra resistencia.

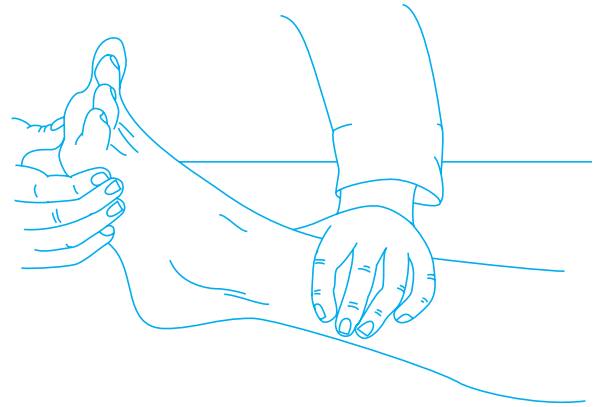


Figura 2-47. Evaluación de la eversión del pie. El paciente intenta elevar el borde externo del pie contra resistencia.

Reflejo cremastérico. Este reflejo se explora efectuando un estímulo de arriba hacia abajo, valiéndose de un instrumento romo, sobre el área interna del muslo. También puede explorarse pellizcando suavemente la piel en esta zona. La respuesta será la contracción del músculo cremasteriano con elevación del testículo homolateral. Su inervación la dan los nervios ilioinguinal y genitofemoral, L1-L2.

Reflejos Patológicos de MMII

Reflejo plantar. Esta respuesta se explora estimulando con un elemento romo, de abajo hacia arriba, la planta del pie. La respuesta normal es la flexión rápida de los dedos de los pies. Una respuesta extensora o signo de Babinski es anormal y se caracteriza por extensión del

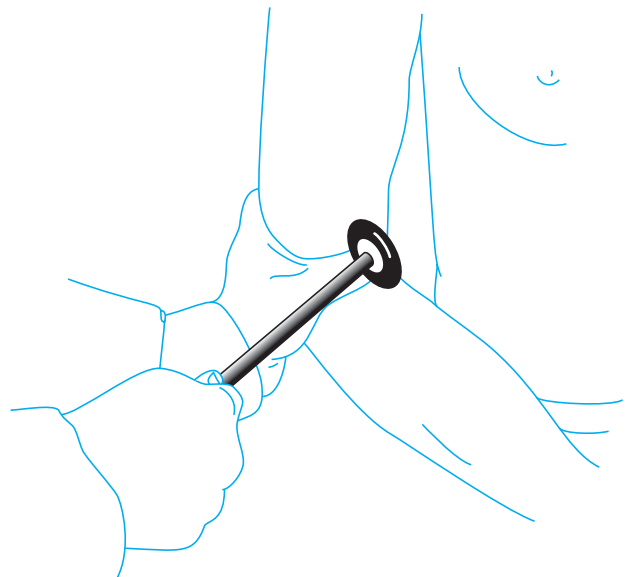


Figura 2-48. Exploración del reflejo bicipital.

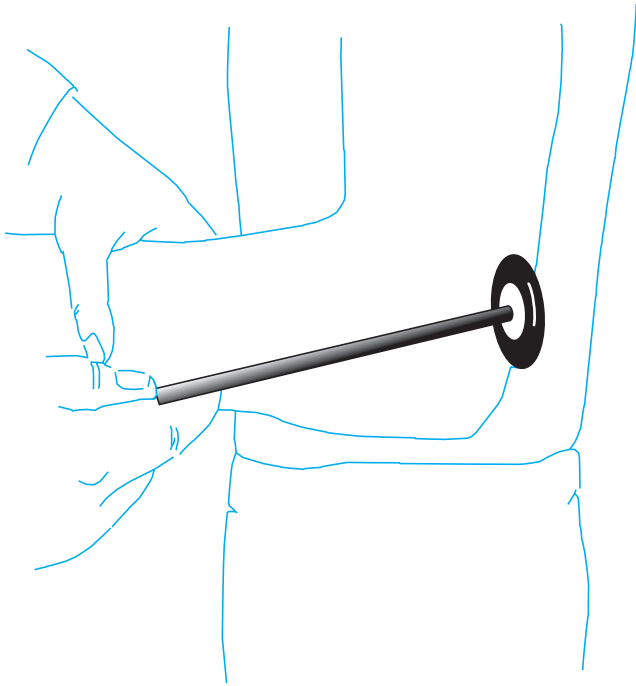


Figura 2-49. Reflejo tricipital.

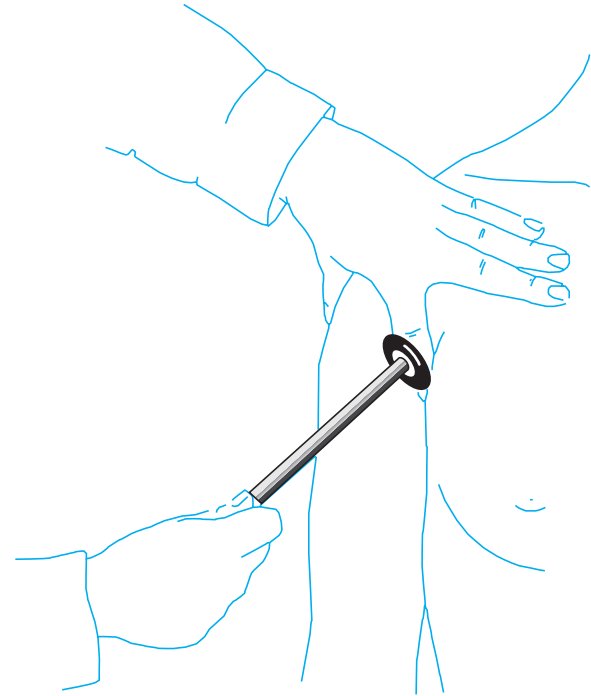


Figura 2-51. Reflejo pectoral.

primer dedo y apertura en abanico de los otros. La respuesta plantar extensora o signo de Babinski se presenta en lesiones piramidales. Existen respuestas sucedáneas del Babinski, como los signos de: Chaddock, Oppenheim, Gordon, Schaefer, Bing, Gonda, Rossolimo y otros más.

Signo de Chaddock. Se explora estimulando con un elemento como el borde externo del pie. La respuesta normal es similar a la respuesta plantar flexora.

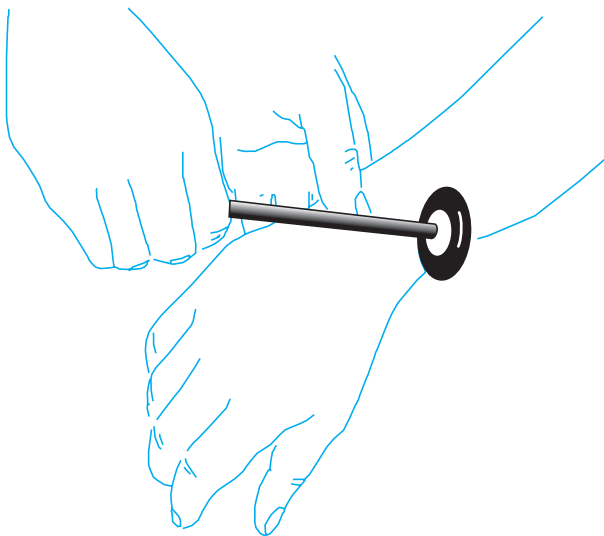


Figura 2-50. Reflejo estilorradiar.

Signo de Oppenheim. Se explora deslizando con presión, de arriba hacia abajo y sobre la parte anterior de la tibia, los dedos pulgar e índice del examinador. La respuesta normal es la flexión de los dedos del paciente.

Signo de Gordon. Se explora presionando sobre los músculos gemelos. La respuesta es igual a las anteriores.

Signo de Schaefer. Se explora efectuando pinzamiento del tendón de Aquiles mediante los dedos índice y pulgar del examinador. La respuesta es también flexión de los dedos.

Signo de Bing. Para explorarlo, se estimula repetidamente con un elemento afilado, como una aguja hipodérmica, y en forma suave, el dorso del pie del paciente. La respuesta normal es la flexión de los dedos.

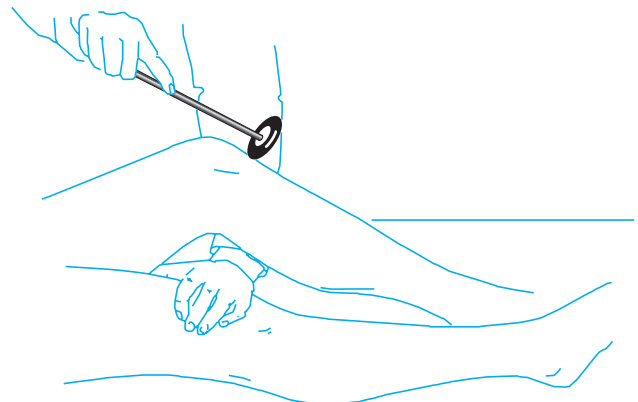


Figura 2-52. Reflejo patelar.

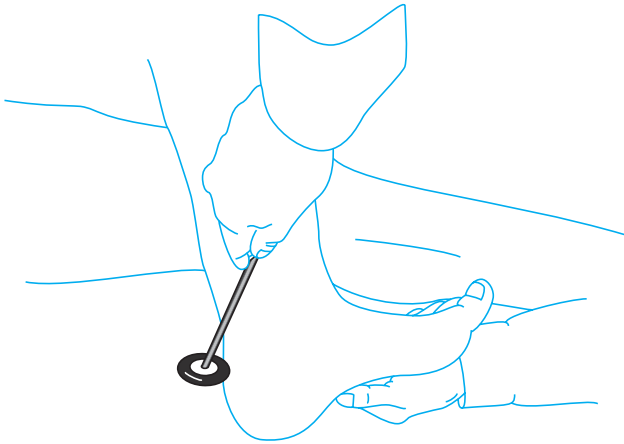


Figura 2-53. Reflejo patelar.

Signo de Gonda. Se intenta flexionar intermitentemente la falange distal de los dedos segundo o cuarto del pie, contra una superficie de apoyo, que puede ser el dedo índice del examinador. La respuesta es la flexión de los otros dedos, como en los casos anteriores.

Signo de Rossolimo. Se percute la porción proximal de la planta del pie sobre los metatarsianos, observándose como respuesta una ligera dorsiflexión de los dedos o ningún movimiento. Si existen problemas piramidales, se apreciará flexión franca de los dedos, especialmente de los más pequeños.

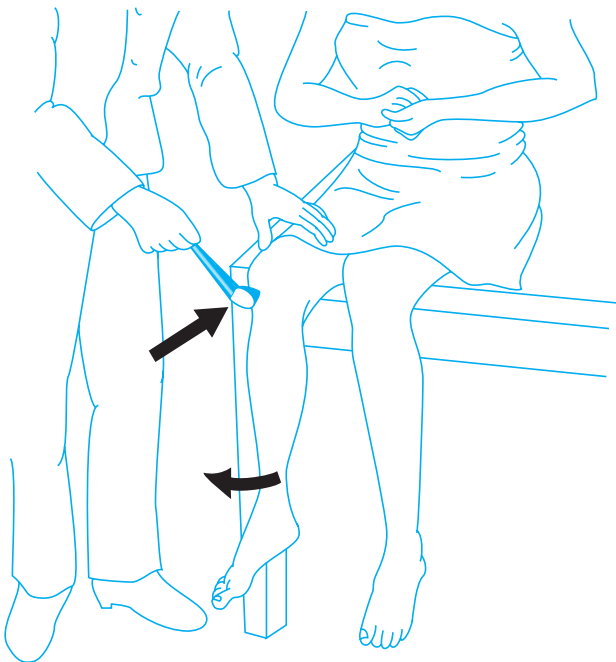


Figura 2-54. Maniobra de Jendrassik.

Reflejos Patológicos de MMSS

Signo de Hoffman. Su exploración se efectúa colocándole al paciente su mano en semiflexión; se le toma el dedo medio, y con el dedo pulgar se presiona sobre la falange distal del dedo medio, soltándola rápidamente (figura 2-55). La respuesta es positiva cuando se producen flexión y aducción del dedo pulgar y flexión del dedo índice. Este signo es positivo en lesiones de vía piramidal. Puede observarse bilateralmente en pacientes tensos.

Signo de Trommer. Este signo es una forma alterna de explorar el de Hoffman. Se examina fijando la falange media del tercer dedo, seguida de un golpecito sobre la superficie palmar distal del dedo medio. La respuesta es igual a la obtenida al explorar el de Hoffman (figura 2-56).

Reflejo de presión. Se explora estimulando la palma de la mano del paciente con el dedo índice. La respuesta anormal a este estímulo será la presión del dedo. Este reflejo normalmente se observa en niños. En adultos es anormal, y puede verse en enfermedades degenerativas, vasculares o tumorales que comprometen los lóbulos frontales.

Rossolimo de la mano. Se explora percutiendo la palma de la mano en la porción metacarpofalángica o sobre la porción distal de los dedos. La respuesta anormal a este reflejo es la flexión de los dedos y la supinación del antebrazo.

Reflejos frontales

Estos reflejos se aprecian en pacientes con demencia, encefalopatías metabólicas, neoplasias o enfermedad cerebrovascular. Entre estos reflejos, los principales son: el glabellar, de trompa, de succión y palmomentoniano.

Reflejo glabellar. Es normal en el adulto; sin embargo, si al percudir varias veces la glabella el paciente parpadea repetidamente, se considerará una respuesta anormal. Este

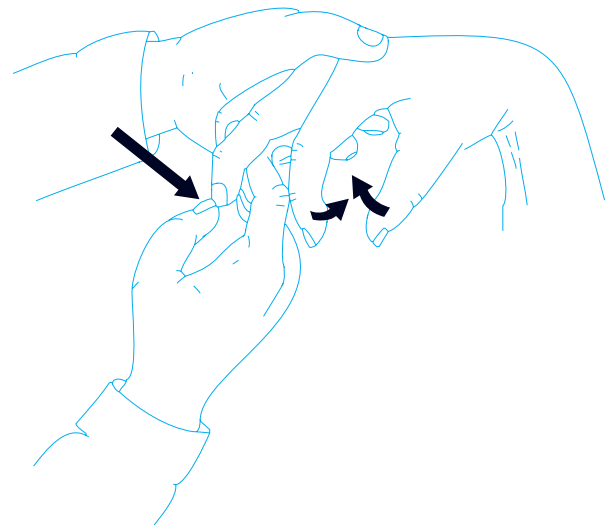


Figura 2-55. Signo de Hoffman.

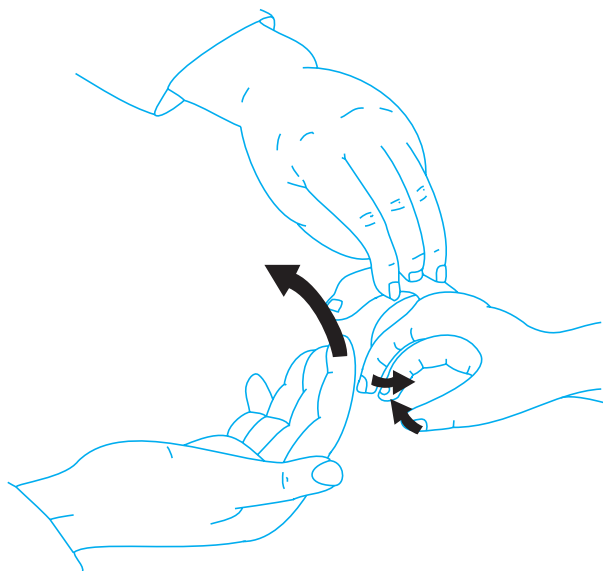


Figura 2-56. Signo de Tromner.

reflejo puede observarse en problemas piramidales y extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson.

Reflejo de trompa. Se explora percutiendo los labios. Una respuesta anormal se caracteriza por protrusión de los labios hacia adelante. Este reflejo puede encontrarse en lesiones degenerativas del SNC, como la enfermedad de Alzheimer.

Reflejo de succión. Al estimularle los labios al paciente éste tenderá a la succión. Este reflejo es normal en el recién nacido; no obstante, en el adulto es anormal y puede observarse en enfermedades degenerativas del SNC.

Reflejo palmomentoniano. Para explorarlo se estimula con un cosquilleo sobre la región tenar de la mano; la respuesta será la aparición de una arruga en la piel del mentón. Este signo es positivo en lesiones frontales, como tumores, eventos cerebrovasculares o enfermedades degenerativas del cerebro.

MARCHA

La marcha es parte del examen motor del paciente. Existen varios tipos de marcha que hay que tener en cuenta: hemiparética o hemipléjica, atáxica, espástica, a pequeños pasos, apráxica, distrófica y en estepaje.

Marcha hemiparética

Se observa en pacientes con cuadros de hemiparesia por un evento cerebrovascular o una lesión que ocupa espacio. El paciente se apoya en el lado sano y hace circunducción de la extremidad parética.

Marcha atáxica

Es inestable con aumento de polígono de sustentación. Se observa en lesiones cerebelosas, de tallo, vestibulares, vasculares, tumorales o degenerativas.

Marcha espástica

Es una marcha con una gran hipertonicidad de los MMII. Se observa en paraparesias espásticas heredo-familiares, paraparesia espástica tropical y en lesiones tumorales, degenerativas o desmielinizantes de la médula espinal.

Marcha Parkinsoniana

Esta marcha es fundamentalmente aquinética y rígida con mal balanceo de las extremidades superiores y tendencia a la propulsión, es decir con inclinación del tronco hacia adelante y marcha a pequeños pasos.

Marcha a pequeños pasos

Esta marcha se caracteriza por pasos muy pequeños y casi pegados al piso. Se observa en pacientes con múltiples infartos lacunares.

Apraxia para la marcha

Esta marcha se distingue por la imposibilidad del paciente para usar en forma adecuada sus extremidades inferiores al caminar; muchas veces no puede hacerlo, aunque sí subir escaleras. Su marcha es magnética, pegada al piso y a pequeños pasos. Puede observarse en hidrocefalia de presión normal, enfermedad de Parkinson y degeneración olivopontocerebelosa.

Marcha distrófica

El paciente con esta marcha muestra marcada debilidad proximal de MMII, que le produce una marcha con aumento del polígono de sustentación y balanceo importante de la pelvis; además, le cuesta trabajo subir escaleras.

Marcha en estepaje

Esta forma de caminar se observa en pacientes con pie caído, en quienes puede haber compromiso unilateral o bilateral. Se ve en polineuropatías graves, como la de Charcot-Marie-Tooth.

EXAMEN DE SENSIBILIDAD

Mediante el sistema sensitivo toda persona puede relacionarse con su medio externo. El estudio y el examen de la sensibilidad se divide en:

1. Sensibilidad superficial:
 - a) Tacto superficial.
 - b) Sensibilidad dolorosa.
 - c) Sensibilidad térmica.
2. Sensibilidad profunda:
 - a) Posicional.
 - b) Vibratoria.
 - c) Presión.

BASES NEUROANATÓMICAS

Las fibras encargadas de transmitir un impulso sensitivo tienen un recorrido extenso a lo largo de: la médula espinal, el tallo, el tálamo y la corteza cerebral.

TACTO SUPERFICIAL

El tacto superficial, para su integración, posee receptores especializados denominados de Merkel y fibras que, haciendo sinapsis en el ganglio de las astas posteriores, entran a la médula espinal, de donde se bifurcan en fibras ascendentes y descendentes. Unas fibras cruzan la línea media y se continúan como fascículo espinotalámico ventral, que asciende por toda la médula espinal, el tallo y el tálamo hasta la corteza parietal. Las fibras que llevan sensibilidad discriminatoria tienen sus receptores en los corpúsculos de Meissner, y hacen sinapsis en el ganglio de las astas posteriores, penetran la médula espinal y se continúan como fascículo *cuneatus* y *gracilis*, que asciende, sin cruzarse, a lo largo de la médula espinal; en el bulbo hace sinapsis con los núcleos *gracilis* y *cuneatus*, cruza la línea media y asciende al tálamo como lemnisco medio (figura 2-57).

SENSIBILIDAD TERMOALGÉSICA

Los receptores de la temperatura son los de Krause y Ruffini; el dolor se recibe mediante terminaciones nerviosas libres o nociceptores. La vía es muy similar a la del tacto superficial; sin embargo, para la sensibilidad termoalgésica la decusación o cruce de la línea media ocurre en la médula espinal a través del fascículo espinotalámico lateral, que luego asciende a lo largo de la médula espinal, el tallo, el tálamo y la corteza parietal.

SENSIBILIDAD PROFUNDA

Los receptores periféricos de la sensibilidad profunda se localizan en músculos, tendones y articulaciones. Estos son los receptores de Pacini, Golgi y, muy especialmente, el huso neuromuscular. El impulso nervioso lo transmiten fibras muy mielinizadas o de tipo A, que hacen sinapsis en el ganglio de las astas posteriores, para luego ascender por los cordones posteriores de la médula espinal hasta el bulbo, donde producen una segunda sinapsis en los núcleos *gracilis* y *cuneatus*; después cruzan la línea media y ascienden por el lemnisco medio, hasta el tálamo y la corteza parietal.

Exploración de la sensibilidad superficial

Para explorar la sensibilidad se recomienda que el paciente tenga los ojos cerrados. El utensilio indicado para esta exploración debe ser un instrumento afilado, como una aguja hipodérmica estéril, y otro romo, como un aplicador. No conviene preguntar al paciente: ¿Le

pica esto? o: ¿Usted está sintiendo esto? Se deben efectuar estímulos alternos, con un elemento agudo y otro romo, preguntándosele al paciente: ¿Le estoy tocando o picando? Es muy importante comparar los estímulos de los lados derecho e izquierdo y de las diferentes partes corporales estimuladas.

Cuando disminuye la sensibilidad superficial, se dice que existe hipoestesia; si falta totalmente se habla de anestesia. Si la hipoestesia es de un hemicuerpo, se trata de una hemihipoestesia, como en los eventos cerebrovasculares o lesiones que ocupan espacio. El déficit sensitivo puede presentarse en media o guante, como ocurre en las polineuropatías. También puede hablarse de nivel sensitivo cuando disminuye la sensibilidad hasta un cierto nivel (figura 2-58); por ejemplo, una hipoestesia con un nivel de T10: una disminución de la sensibilidad que va de MMII, hasta el ombligo. Por lo general, un nivel sensitivo se observa en lesiones medulares. Para explorar la sensibilidad térmica se utilizan tubos de ensayo con agua fría y caliente.

Se recuerda que también los problemas psiquiátricos pueden llegar a producir déficits sensitivos. El patrón es muy característico. En la cara por ejemplo, podrá comprometer áreas del trigémino, pero también el ángulo de la mandíbula que recibe inervación cervical (figura 2-8). Asimismo, puede comprometerse todo un hemicuerpo.

Otros cambios subjetivos de la sensibilidad son las parestesias y las disestesias. Parestesia es la sensación subjetiva de cambios anormales en la sensibilidad en ausencia de algún estímulo. Estos cambios pueden ser de hormigueo, adormecimiento, ardor, entre otros. La disestesia, a su vez, corresponde a la sensación de quemadura u hormigueo como respuesta a un estímulo táctil doloroso.

Exploración de la sensibilidad profunda

En la exploración de la sensibilidad profunda son muy importantes: la sensibilidad vibratoria, posicional y sensación de peso y presión. La sensibilidad posicional deberá explorarse teniendo el paciente los ojos cerrados; puede examinarse en MMII y en miembros superiores (MMSS). Por lo general, para este examen en MMII se utiliza el primer dedo del pie. Se recomienda fijar el dedo del paciente con una mano movilizándolo hacia adelante y hacia atrás. El paciente con los ojos cerrados deberá ser capaz de reconocer la posición del dedo. Esta misma maniobra podrá efectuarse en MMSS. La sensibilidad posicional también se explora mediante la prueba dedo-nariz y talón-rodilla, con los ojos cerrados. El signo de Romberg es positivo en lesiones de cordones posteriores, como puede ser neurolúes o degeneración combinada subaguda de los cordones posteriores, por déficit de vitamina B₁₂ o también en problemas vestibulares. En pacientes con mareo o falta de equilibrio se hace una prueba de Romberg modificada que consiste en colocar al paciente de pie en un almohadón grueso con los pies juntos, los brazos cruzados en el pecho y los ojos abiertos inicialmente y posteriormente cerrados, si hay problema vestibular el paciente tenderá a caerse (Shumway-Cook A y Horak FB, 1986) (Weber PC y Cass SP, 1993). Con

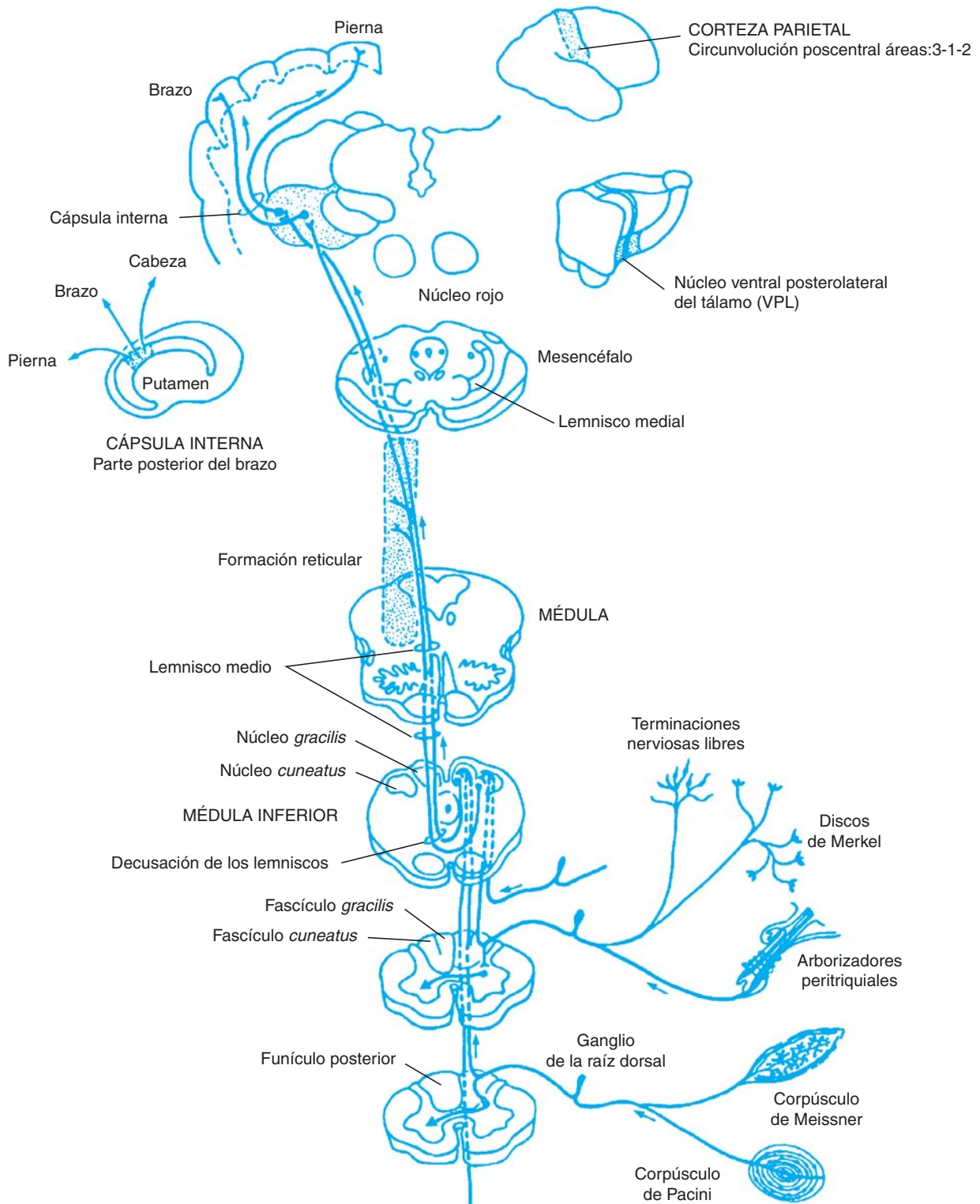


Figura 2-57. Vía de la sensibilidad discriminativa (Carpenter, 1982).

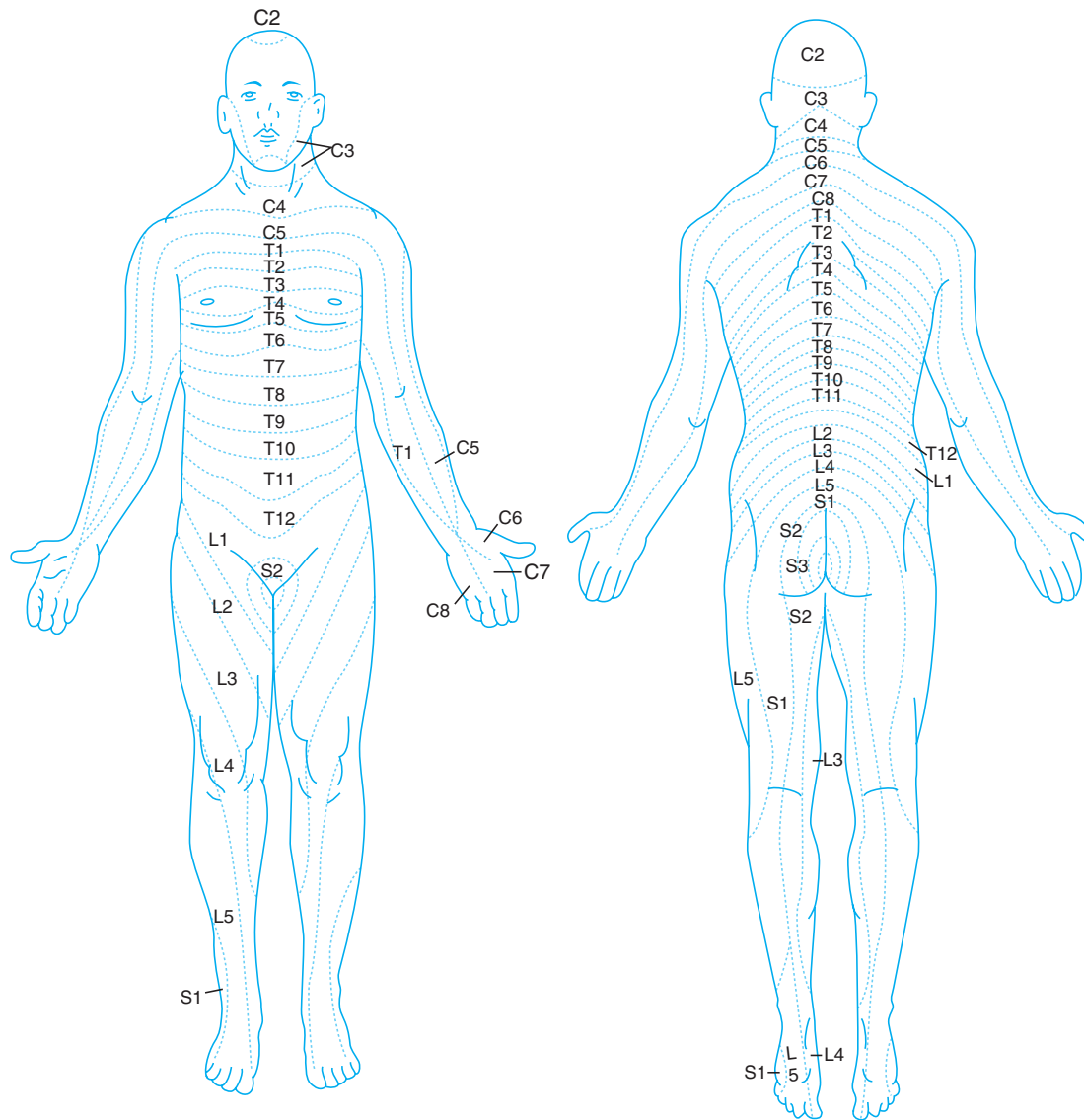


Figura 2-58. Dermatomas corporales.

esta prueba se examina específicamente el sistema vestibular. También puede utilizarse en estos casos la prueba de Unterberger (Fukuda) que consiste en marchar (60 pasos) en una posición, con los brazos extendidos hacia delante y los ojos cerrados. (Fukuda T, 1959) Una marcada inestabilidad sugiere problema vestibular.

La sensibilidad vibratoria, que igualmente hace parte del examen de la sensibilidad profunda, se explora con un diapason de 128 o 256 Hz, aplicándolo en las eminencias óseas como maléolo interno, externo, rótula o cresta ilíaca. El examinador deberá explorar la percepción de la vibración del paciente con el diapason, dando su máxima y mínima percepción de la vibración. Quizá, la detección de la vibración, cuando el diapason está dejando de vibrar, es la más importante. La pérdida de la sensibilidad vibratoria se denomina palanestesia. La capacidad de detectar estímulos de presión es parte de la sensibili-

dad profunda. La técnica que utiliza el examinador consiste en presionar con el dedo índice sobre la piel o el músculo del paciente. No deberá confundirse esta prueba con la barognosia.

La neurolúes y el déficit de vitamina B₁₂, posiblemente, son las entidades que con mayor frecuencia comprometen los cordones posteriores, alterando la sensibilidad profunda. Algunas enfermedades degenerativas tumorales y desmielinizantes también pueden comprometer los cordones posteriores.

SENSIBILIDAD CORTICAL

La integración cortical de las diferentes formas de sensibilidad que se han descrito permite enumerar algunas alteraciones de la sensibilidad, que tienen un componente cortical importante.

Estereognosia

Es la capacidad que tiene una persona, con los ojos cerrados, de reconocer un objeto mediante la palpación. Su ausencia se denomina aestereognosia.

Barognosia

Es la capacidad de diferenciar y detectar distintos pesos.

Topognosia

Es la capacidad de localizar un estímulo dado. Por ejemplo, con los ojos cerrados, el paciente debe ser capaz de saber dónde lo está tocando el examinador.

Grafestesia

Es la capacidad de reconocer números o letras escritas en la piel.

Discriminación entre dos puntos

Mediante un compás, simultáneamente, se estimulan dos puntos. El examinado deberá detectar estos dos estímulos. En la punta de la lengua podrá reconocer dos puntos estimulados a una distancia de 1 mm; en la yema de los dedos, a una distancia de 2 a 4 mm; en la palma de la mano, de 8 a 12 mm; y en el dorso, de 20 a 30 mm.

Estimulación doble simultánea

Es la capacidad de detectar dos estímulos simultáneos. Estando el paciente con los ojos cerrados, el examinador le estimulará en forma simultánea ambos brazos. El examinado deberá ser capaz de decir que le están tocando ambas extremidades. No detectar uno de los estímulos se denomina extinción. Todas estas pruebas requieren integridad del lóbulo parietal, que analiza e integra los diferentes estímulos sensitivos. Por esto las pruebas empleadas en la exploración cortical deberán usarse en el paciente con lesiones del lóbulo parietal, como eventos cerebrovasculares, tumores o hemorragias.

bulbo mediante tres haces de fibras gruesas denominadas pedúnculos. El pedúnculo superior se fija al mesencéfalo, el medio al puente y el inferior al bulbo. El cerebelo consta de dos hemisferios y una porción central llamada vermis; tiene tres lóbulos: anterior, posterior y floculonodular.

Lóbulo anterior

Este lóbulo también se denomina paleocerebelo y filogenéticamente es muy antiguo. Una de sus principales funciones es regular el tono muscular.

Lóbulo posterior

Es el lóbulo más grande y se localiza entre los lóbulos anterior y floculonodular. Lo componen fundamentalmente los hemisferios cerebelosos y parte del vermis. Filogenéticamente es reciente y también se denomina neocerebelo. Su función principal es coordinar movimientos fásicos.

Lóbulo floculonodular

Lo conforman un par de flóculos de los hemisferios cerebelosos y un flóculo impar que es la parte interior del vermis. El lóbulofloculonodular o archicerebelo representa la porción cerebelosa del sistema vestibular. Filogenéticamente es el más antiguo y tiene funciones en equilibrio y tono muscular. Para examinar la coordinación existen varias técnicas, enumeradas más adelante: sin embargo, muchas veces observar detenidamente al paciente durante acciones sencillas, como caminar, vestirse o escribir, suministran gran información.

MARCHA

La marcha del paciente cerebeloso es atáxica con aumento del polígono de sustentación. Al pedirle que camine en una línea, colocando un pie adelante del otro presentará desequilibrio y tendencia a caer hacia un lado. Esta es la marcha en tándem.

Coordinación de las extremidades

La coordinación de las extremidades se explora mediante las pruebas dedo-nariz y talón-rodilla.

Prueba dedo-nariz. Para esta prueba se le pide al paciente que inicialmente coloque las extremidades hacia adelante, observándose si se presenta temblor o no. Luego el paciente tocará en forma repetida el dedo índice del examinador y la punta de su nariz. El examinador debe prestar especial atención al colocar el dedo índice a una distancia adecuada, de manera que el paciente extienda su extremidad superior lo más posible. Si el paciente presenta temblor cuando coloca las extremidades hacia adelante y mejora con el movimiento, se habla de temblor postural, observado en lesiones de los pedúnculos cerebelosos superiores. Este temblor postural también es característico de la enfermedad Parkinson.

COORDINACIÓN

La coordinación es la utilización normal del sistema motor, sensorial y factores sinérgicos en la elaboración de un movimiento. (DeJong, 1979). El cerebelo está considerado como elemento esencial en la coordinación de los diferentes movimientos.

BASES ANATÓMICAS DEL CEREBELO

El cerebelo aunque constituye el 10 % del peso del encéfalo, contiene el 50% de las neuronas del cerebro. Ocupa la fosa posterior y se fija al mesencéfalo, al puente y al

Si, por el contrario, al colocar las extremidades hacia adelante no se presenta temblor, pero sí en la prueba dedo-nariz, el temblor se llama intencional o algunos prefieren denominarlo atáxico, se observa en lesiones cerebelosas y en los temblores esencial familiar y senil.

Cuando en la prueba dedo-nariz el paciente muestra ataxia en su movimiento y no puede alcanzar el objeto en forma precisa, se dice que hay dismetría en esta prueba. Una distaxia o dismetría del lado derecho implicará una lesión en el hemisferio cerebeloso del mismo lado.

Movimientos rápidos alternados. Una manera de explorar estos movimientos es hacer que el paciente prone y supine rápidamente ambas manos y en forma separada. El paciente con una mano distáxica hará el movimiento más lento y en forma asimétrica, mostrando torpeza. Otro método para explorar estos movimientos es tocarse rápida y alternadamente los muslos con la palma y el dorso repetidamente. La incoordinación durante los movimientos rápidos alternados se denomina disdiadococinesia.

Prueba talón-rodilla. Para explorarla, se le pide al paciente que deslice el talón por la cara anterointerna de la región tibial contralateral. El paciente distáxico mostrará incoordinación en este movimiento.

Tono muscular

El paciente con lesiones cerebelosas puede presentar hipotonía, que se detecta fácilmente en los movimientos pasivos de las extremidades. El paciente hipotónico también podrá mostrar reflejos pendulares, cuya exploración básica consiste en tomar los reflejos patelares con las piernas colgando. El paciente normal, al tomársele el reflejo, reacciona extendiendo la pierna y la vuelve a su posición inicial. El paciente cerebeloso mostrará un movimiento pendular de la extremidad. Estos reflejos también pueden verse en lesiones de la vía piramidal.

Fenómeno de rebote

Para explorarlo existen dos maniobras: extender los brazos hacia adelante y pedirle que cierre los ojos. Luego se le dará un golpe en el dorso de la muñeca para desplazar la extremidad. El paciente normal volverá la extremidad a la misma posición, pero en el paciente con lesión cerebelosa oscilará la extremidad hacia arriba y abajo, mostrando un fenómeno de rebote. Otra manera de explorar este fenómeno es pedirle al paciente que coloque el brazo en aducción y el antebrazo en semiflexión. El examinador tratará de extender el antebrazo contra resistencia. El paciente normal controlará adecuadamente el antebrazo, al soltarse súbitamente: el paciente cerebeloso no controla en forma adecuada el antebrazo, sino que al soltarlo podrá llegarse a golpear el hombro, incluso la cara, si no se tiene precaución.

Movimientos oculares

Estos movimientos también deberán explorarse en el paciente con lesión cerebelosa. Se deberá buscar nistagmo y cualquier alteración en movimientos sacádicos.

Algunas lesiones cerebelosas pueden alterar el examen neurológico, como: eventos cerebrovasculares isquémicos de circulación posterior, hemorragias cerebelosas, ataxias hereditarias, degeneraciones cerebelosas por medicamentos, como la fenitoína o fenómenos degenerativos secundarios a neoplasias.

SIGNOS NEUROLÓGICOS VARIOS

SIGNOS MENÍNGEOS

Los signos de irritación meníngea, por lo general, son secundarios a infecciones meníngeas o hemorragias subaracnoideas. Los principales son: cefalea, fiebre, fotofobia y rigidez de nuca.

Rigidez de nuca

Tal vez, sea uno de los signos más constantes; consiste en la resistencia a la flexión del cuello. Existen diferentes grados de compromiso, y en pacientes de edad avanzada hay que explorar otros movimientos del cuello, ya que cuadros de osteoartritis de la columna cervical podrán simular muy frecuentemente cuadros de rigidez de nuca producidos por infección o hemorragia.

Signo de Kernig

También es un signo de irritación meníngea y se explora con el paciente en posición supina, flexionándole el muslo sobre la pelvis en un ángulo recto. En esta posición se trata de extenderle la pierna sobre el muslo. Este movimiento le producirá dolor y habrá una limitación. El paciente con signo de Kernig no podrá extender la pierna a más de 135°, mientras mantiene flexionado el muslo.

Signo de Brudzinski

Es otro signo meníngeo. Se explora flexionándole en forma pasiva el cuello al paciente. Un Brudzinski positivo consistirá en una respuesta de flexión de muslos y piernas al flexionar el cuello.

SIGNOS DE IRRITACIÓN RADICULAR

Quizá, el más común de estos signos es el de Laségue, cuya exploración es muy similar al de Kernig. El dolor en irritación o compresión radicular será referido al territorio ciático.

REFERENCIAS

- Ackerly SS, Benton AL:** Report of a case of bilateral frontal lobe defect. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 1947;27:479-504.
- Budson AE, Price BH:** Memory Dysfunction in Neurological Practice. *Pract Neurol* 2007;7:42-47.
- Budson AE, Price BH:** Memory Dysfunction. *N Engl J Med* 2005;352:692-699.
- Carlow TJ:** Diplopia-Paresis of cranial nerves III, IV, and VI. *American Academy of Neurology Annual Courses* 1985; 227:123-130.
- Carpenter MB:** *Core Test of Neuroanatomy*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1982.
- De Ajuriaguerra J, Hecaen H, Angelerques R:** Les Aparaxies. Varietes cliniques et lateralisation lesionnelle. *Rev Neurol* 1960;102:566-570.
- DeJong RN:** *The Neurologic Examination*. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1979:188-189.
- Folstein M, Folstein S, Mc Hugh PR:** Mental State: a practical Method for Grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Fukuda T:** The stepping test. *Acta Otolaryngol* 1959;50:95-108.
- Geschwind N:** The Apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movements. *Am Sci* 1975;63:188-193.
- Glaser JS, Savino PJ, Summers KD et al.:** The photostress recovery test: a practical adjunct in the clinical assesment of visual function. *Am J Ophthalmol* 1977;83:158-255.
- Hinterbuchner LP:** Evaluation of the unconscious patient. *Med Clin N Amer* 1973;57:1363-1372.
- Kahn R, Goldfarb A, Poolak M, Peck A:** Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *Am J Psychiatry* 1960;117:326-328.
- Miller NR:** Ocular motility principles and techniques. En: Walsh and Hoyt. *Clinical Neuroophthalmology*, Vol 2. Baltimore, London: Williams and Wilkins Co, 1985.
- Pfeiffer E:** A short mental portable mental status questionnaire for the assesment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-439.
- Plum F, Posner JB:** The pathological physiology of signs and symptoms of coma. En: Plum F, Posner J.B. eds. *Diagnopsis of Stupor and Coma*. Philadelphia: F.A. Davis. Co, 1972: 17-22.
- Ridha B, Rossor M:** The Minimental state Examination. *Pract Neurol* 2005;5:298-303.
- Shumway-Cook A, Horak FB:** Assesing the influence of sensory interaction of balance. *Phys Ther* 1986;66:1548-1550.
- Strub RL, Black FW:** Attention. En: Strub R.L. Black F.W. eds. *The mental Status Examination in Neurology*. Philadelphia: F. A. Davis Co, 1977:17-22.
- Strub RL, Geschwind N:** Gertsman syndrome with out aphasia. *Cortex* 1974;10:378-380.
- Thompson HL:** Afferent pupil defects: pupillary findings associated with defects of the afferent arm of the pupillary light reflex arc. *Am J Ophthalmol* 1974;77:250-254.
- Walton J:** Clinical examination of Neuromuscular system. En: Walton J. De. *Disorders of voluntary Muscle*. New York: Churchill Livingstone, 1981;448-450.
- Weber PC, Cass SP:** Clinical Assesment of postural stability. *Am J Otol* 1993;14(6):566-569.

Habla y lenguaje

Jaime Toro Gómez

En neurología es muy importante diferenciar los términos habla y lenguaje. Habla es el proceso mediante el cual se controla el movimiento y la contracción de los diferentes grupos musculares que generan un sonido. Lenguaje es un sistema organizado de símbolos secuenciales que hacen que el habla transmita un mensaje determinado (Abbs y Rosenfeld, 1986).

HABLA

La fonación y el habla requieren una coordinación entre la actividad respiratoria laríngea y el sistema de articulación. Cualquier alteración en uno de estos componentes producirá un trastorno en el habla. Recuerde que las diferentes estructuras que intervienen en el habla, como los labios, la lengua, los músculos de la mandíbula y de la laringe, no reciben un control uniforme del sistema nervioso central (SNC).

Algunos de los trastornos del habla que pueden presentarse son: la disartria, el tartamudeo, la palilalia, la taquifemia y la disfonía espasmódica.

DISARTRIA

La disartria es un trastorno del habla que altera la articulación de las palabras. Puede producirse por lesiones en los núcleos basales, en el cerebelo o en la motoneurona superior o inferior. Para su exploración el paciente debe repetir en forma seguida las sílabas pa, ta, ga, sonidos que indican la integridad laríngea y el funcionamiento normal del sistema de la articulación.

TARTAMUDEO

El tartamudeo consiste en la alteración de la fluidez verbal, caracterizada por la repetición o prolongación de sonidos, sílabas o palabras. Esta alteración ocurre más al

inicio de una oración o frase. Así, un tartamudo dirá más: "bu-bu-buenos días señor", que "buenos días seño-o-o-r".

La presencia del tartamudeo en la población general oscila entre 1 y 2%; en la niñez asciende hasta 4%. Se ha observado que el varón tartamudea más que la mujer. Es un problema hereditario en un alto porcentaje, 80% de los niños y niñas tartamudos aumentan su problema a través de los años, contrariamente a lo que muchos médicos informan a los padres en el sentido de que este trastorno tiende a desaparecer a medida que crecen (Helm *et al.*, 1978).

PALILALIA

La palilalia es una tendencia compulsiva a repetir frases o palabras con mucha velocidad y con un volumen fonatorio cada vez menor. Este problema se aprecia con más frecuencia en el mal de Parkinson posencefálico, la parálisis pseudobulbar y el mal de Parkinson idiopático (La Pointe y Horner, 1981).

De alguna manera, la palilalia simula el tartamudeo y se observa de manera principal en lesiones de los núcleos basales.

TAQUIFEMIA

La taquifemia se caracteriza porque se alterna el habla lenta y monótona con la rápida y repetitiva; se repiten palabras y frases, y además, se observan alteraciones en la articulación de la palabra. A menudo, el paciente no es consciente de su problema. También se relaciona este trastorno con dificultades gramaticales, hiperactividad y concentración pobre. Los pacientes suelen tener poca habilidad musical y problemas con la lectura y la escritura.

DISFONÍA ESPASMÓDICA

La disfonía espasmódica es un desorden del habla caracterizado por una voz disfónica, que se produce con gran

esfuerzo y en forma entrecortada (Aminoff *et al.*, 1978). Muy a menudo, los pacientes que padecen esta enfermedad presentan temblor esencial y diferentes formas de distonías.

Algunos de estos enfermos pueden tener disfunción del tallo encefálico y alrededor de 50% de ellos tienen potenciales de tallo anormales, en determinadas circunstancias.

La disfonía espasmódica ha sido tratada de diversas maneras; no obstante, la toxina botulínica, aplicada localmente en las cuerdas vocales, ha demostrado ser el tratamiento que ofrece mejores resultados (Jankovic y Orman, 1987).

LENGUAJE

Lenguaje es la manera como una persona puede expresar sus pensamientos tanto en forma oral como por escrito, debido a un sistema organizado de símbolos, cuya secuencia hace que pueda establecerse una comunicación. Cualquier alteración en la expresión o comprensión del lenguaje se denomina afasia. En el tratamiento de estos trastornos intervienen profesionales en diferentes disciplinas, como neurólogos, neuroanatomistas, neuropsicólogos, psicólogos, terapeutas del lenguaje, entre otros, y es un área que se ha desarrollado tanto en los últimos años, que se ha introducido una nueva especialidad o disciplina conocida como afasiología, a la cual han contribuido numerosos investigadores.

AFASIAS

Hasta hace poco tiempo, muchos estudios clínicos consideraban tedioso y poco interesante el campo de las afasias; sin embargo, con la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética del cerebro (RMC), la RM funcional, la tomografía por emisión de positrones (TEP) y demás adelantos en la neurología, esta rama ha progresado de manera notoria. No obstante, en muchas investigaciones clínicas se conserva una clasificación obsoleta y revaluada, basada en la dicotomía, que clasifica las afasias en expresivas y receptivas. De acuerdo con esta clasificación, una persona con una dificultad en la expresión y problemas en la producción de palabras tendrá una afasia expresiva o motora y su lesión se localizará en el hemisferio dominante, sobre el área de Broca. Si, al contrario, el problema radica en la comprensión, según esta clasificación, se trataría de afasia receptiva o sensitiva y su lesión estaría en el área de Wernicke. Sin embargo, y de conformidad con los trabajos de Geschwind, esta clasificación es inadecuada y obsoleta. Lesiones anteriores pueden producir problemas en la comprensión, mientras que lesiones posteriores pueden causar trastornos en la expresión. Por consiguiente, hablar siempre de afasias expresivas como anteriores y receptivas como posteriores es un error.

CLASIFICACIÓN DE LAS AFASIAS

Norman Geschwind propuso modificar la clasificación de las afasias, y las dividió en: no fluidas, fluidas y globales (Geschwind, 1971). El concepto de afasias anteriores y posteriores basado en estudios clínico-anatómicos ha cambiado con la introducción de procedimientos como la TAC del cerebro y la RMC. Se ha observado que lesiones subcorticales y aun del hemisferio derecho en un paciente diestro pueden originar problemas de lenguaje. Según clasificaciones y conceptos recientes, se puede decir que las afasias se clasifican en dos grandes categorías: corticales y subcorticales (Albert y Helm-Estabrooks, 1988; cuadro 3-1).

Afasias corticales

Las afasias corticales, a la vez, se dividen en no fluidas, fluidas, globales, transcorticales motoras, transcorticales sensitivas y transcorticales mixtas.

Afasias no fluidas o de Broca

Los pacientes que presentan este trastorno, utilizan un lenguaje no fluido, agramatical, telegráfico, y emplean en forma aislada sustantivos o verbos. Pueden utilizar menos de 50 palabras por minuto. También conservan la capacidad de comprensión y presentan un defecto en la capacidad de repetición. Si a un paciente afásico no fluido se le pide que describa dónde está, cómo se siente y qué tal está el tiempo, contestará: "Hospital, bien, frío". La escritura estará comprometida y la lesión por lo común estará acompañada de hemiparesia y dispraxia bucofacial (Alexander y Lo Verme, 1980). La lesión, a diferencia de lo que se pensaba hace algún tiempo, no se circunscribe al área de Broca o circunvolución frontal inferior (áreas 44 y 45 de Brodman) sino también a algunas otras áreas de la región frontal -6, 8, 9, 10 y 46 de Brodman (Damasio, 1992; figura 3-1).

Afasias fluidas

Los pacientes con una afasia fluida tienen un lenguaje fluido, bien articulado, con frases largas y buena construcción gramatical. Estos enfermos, por lo general, tienden a hablar más rápido; pero su lenguaje es anormal, porque, pese a contener un número proporcionado de palabras, las frases que elaboran no siempre se entienden, por usar palabras inadecuadas. Este reemplazo de palabras se denomina parafasia. Las parafasias pueden ser semánticas o fonéticas. Las fonéticas consisten en cambiar una palabra

Cuadro 3-1. Clasificación de las afasias

Corticales	Subcorticales
No fluidas	Talámica
Fluidas	Putamen, caudado
Conductiva	Cápsula interna
Anómica	
De Wernicke	
Globales	
Transcortical motora	
Transcortical sensitiva	
Transcortical mixta	

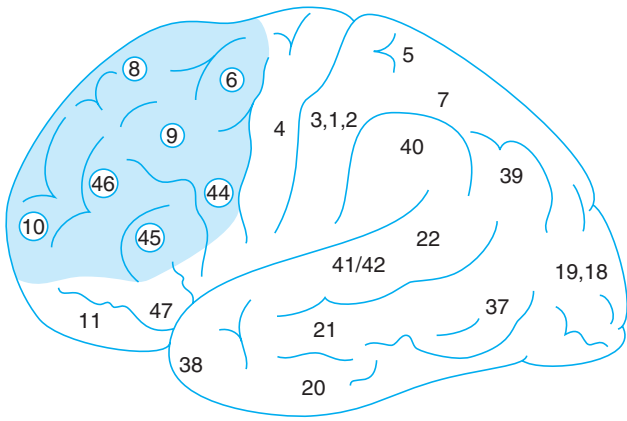


Figura 3-1. Áreas de Brodmann comprometidas en la afasia no fluida (44, 45, 6, 8, 9, 10 y 46).

por otra que tenga un sonido similar. Ejemplo: cambiar "tenedor" por "tenor". En las semánticas se cambian palabras que tienen sentido similar. Ejemplo: cambiar "tenedor" por "cuchillo". Ambos son utensilios para comer. En algunos casos pueden emplearse neologismos, o sea, palabras nuevas. Por ejemplo: "caser", "ferreso".

El paciente con afasia fluida generalmente tiene una lesión en el lóbulo temporal o parietal y, por tanto, casi nunca tendrá una hemiparesia relacionada. Estas afasias pueden subdividirse, de acuerdo con la capacidad que tenga la persona de repetir y comprender, en afasias fluidas de Wernicke, de conducción y anómicas (Heilman y González, 1987).

Afasia fluida de Wernicke: el paciente con una afasia de Wernicke muestra mala comprensión y deficiente capacidad para repetir las palabras o las frases que se le sugieran (Heilman y Rothu, 1979; Kishner *et al.*, 1981). También suele utilizar parafasias. Su escritura a menudo es comparable al lenguaje que habla. En estos pacientes es común que la lesión se localice en el tercio posterior de la circunvolución temporal superior izquierda (figura 3-2).

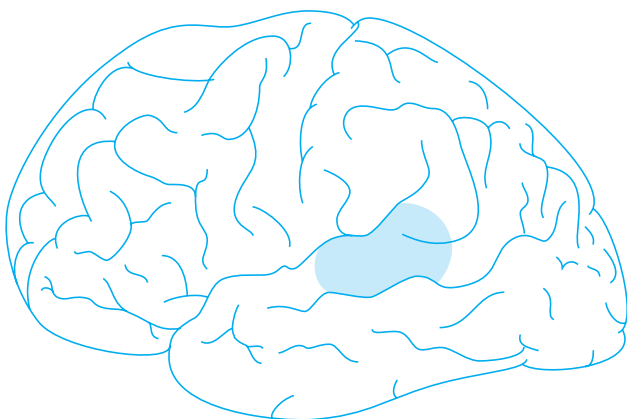


Figura 3-2. Áreas cerebrales implicadas en la afasia fluida de Wernicke. La lesión suele ubicarse en el tercio posterior de la circunvolución temporal superior izquierda.

Afasia fluida de conducción: estos pacientes muestran también un lenguaje fluido y comprensión adecuada, con alteración en la capacidad de repetición (Benson *et al.*, 1973); asimismo, utilizan con frecuencia parafasias. Su escritura es comparable a su lenguaje oral. La lesión se localiza en la circunvolución angular y supramarginal (figura 3-3).

Afasia fluida anómica: es importante tener en cuenta que los problemas en nominación pueden hacer parte de cualquiera de las afasias fluidas; sin embargo, cuando este problema se hace muy notorio y es central en cualquier afasia, se dirá que existe una afasia fluida anómica. Estos pacientes conservan la comprensión y la repetición. Además, leen en forma normal y en voz alta, y comprenden lo leído. Al expresarse pueden tener gran dificultad para encontrar algunas palabras. Esta afasia puede presentarse en lesiones localizadas en la segunda circunvolución angular (figura 3-4) y con frecuencia durante la recuperación de una afasia de Wernicke. La afasia fluida, por lo general, no va acompañada de hemiparesia, como ocurre en las afasias no fluidas o globales.

Afasia global

La afasia global es producto de una lesión grande que afecta todos los aspectos del lenguaje, tanto escrito como hablado. Muy a menudo estos pacientes tienen problemas relacionados con una hemiparesia, una hemihipoestesia y una apraxia. Su lenguaje es no fluido y su comprensión, y repetición están comprometidas en forma importante.

La afasia global es muy común en oclusiones completas de la arteria carótida o cerebral media. Por desgracia, esta afasia tiene pronóstico muy malo en cuanto a recuperación.

Afasia transcortical motora

Esta afasia se caracteriza por un trastorno en la producción completa del lenguaje; tiene muchas similitudes con la afasia no fluida o de Broca, pero la repetición está conservada (Albert *et al.*, 1981). En estos pacientes la lectura se conserva en voz alta al igual que su comprensión. Cualquier paciente con afasia transcortical motora, al pregun-

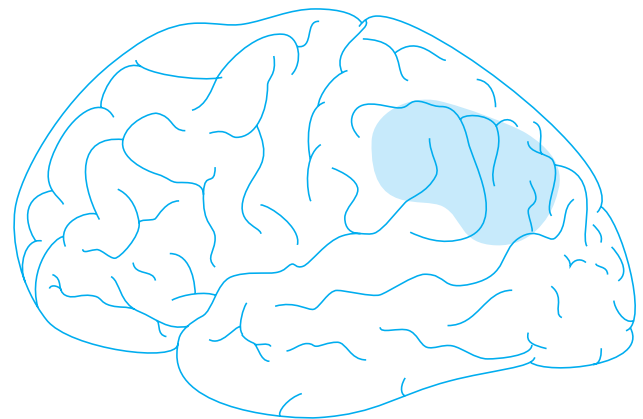


Figura 3-3. Áreas cerebrales comprometidas en la afasia fluida de conducción. La lesión se localiza en las circunvoluciones angular y supramarginal.

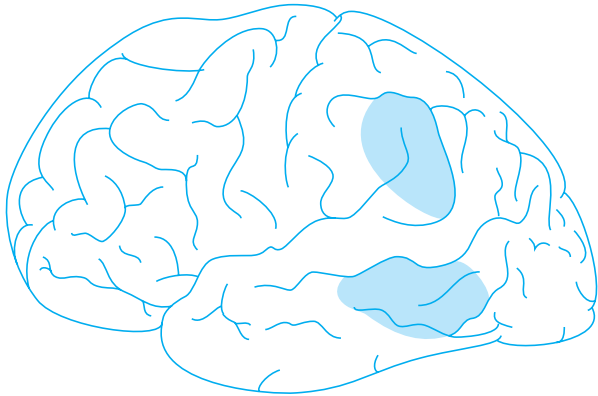


Figura 3-4. Áreas cerebrales implicadas en la afasia fluida anómica. La lesión se localiza en la segunda circunvolución temporal, en la circunvolución angular, o ambas.

társele cómo está el día, podrá contestar "bonito". Al pedirle que repita: "El día está muy bonito afortunadamente", lo podrá hacer sin ningún problema, a diferencia del paciente con afasia no fluida, a quien le costará trabajo repetir. La afasia transcortical motora se confunde a menudo con la afasia no fluida o de Broca. Goldestein atribuye este problema afásico a una desconexión entre el lóbulo frontal y las áreas motoras del lenguaje. Esto llevaría a una disyunción volitiva para iniciar el lenguaje. El mismo especialista se refiere a este problema como al de una acinesia del lenguaje. Para algunos, la afasia transcortical es una "afasia sin afasia".

Las lesiones que producen afasia transcortical motora se localizan en la parte anterior y superior del área de Broca. Con frecuencia, lesiones oclusivas en el territorio de la cerebral anterior pueden producir afasia transcortical motora.

Afasia transcortical sensitiva

En esta afasia existe una adecuada fluidez en el lenguaje. La comprensión del lenguaje tanto hablado como escrito está alterada. Aunque su lenguaje es fluido, el paciente tiene algunos problemas para encontrar ciertas palabras y utiliza con frecuencia parafasias; su escritura no es tan buena como su lenguaje hablado; su capacidad de nombrar también es mala (Heilman *et al.*, 1981); su repetición es normal. La lesión es posterior al área de Wernicke y casi siempre respeta la circunvolución angular, y supramarginal.

Afasia transcortical mixta

Esta afasia no es muy frecuente; se caracteriza por un lenguaje no fluido con alteraciones en la comprensión y preservación de la capacidad de repetición; la nominación también aparece comprometida.

Afasias subcorticales

Con la TAC y la RMC se vienen estudiando mejor algunas afasias que antes no se consideraban, como las subcorticales. No existe aún una clasificación muy aceptada para las afasias subcorticales; sin embargo, pueden agruparse en dos clases: talámicas y de núcleos basales.

Afasia talámica

Se sabe que las lesiones del núcleo anterolateral del tálamo son las que producen cuadros de afasias; lesiones de los otros núcleos del tálamo de los lados dominante y no dominante originan defectos somatosensoriales, problemas en atención y memoria, pero no cuadros de afasia. Los pacientes con afasias talámicas presentan un lenguaje fluido e incluso logorreico con una buena repetición. La comprensión puede estar afectada; por lo general, existen problemas de atención y memoria durante la fase aguda (Damasio, 1992).

Afasia de núcleos basales

Las lesiones de los núcleos basales que producen afasia corresponden a la cabeza del núcleo caudado y a la sustancia blanca adyacente al brazo anterior de la cápsula interna. El compromiso de las porciones restantes del núcleo caudado como el cuerpo y la cola, además del putamen, no produce afasia. Las lesiones de la cabeza del núcleo caudado o brazo anterior de la cápsula interna causan disartria, lenguaje fluido y comprensión comprometida; la repetición puede estar comprometida o ser normal y es común que se relacione con una hemiparesia (Damasio, 1992).

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON AFASIA

En la evaluación de un paciente con un cuadro de afasia, primero se debe determinar si es diestro o zurdo. No bastará conformarse con preguntarle al examinado con qué mano escribe; es importante conocer el grado de dominancia, preguntándole con qué mano come o juega. "¿Utiliza la otra mano para alguna otra acción?". También deberá tenerse una historia familiar de lateralidad, ya que la dominancia en el lenguaje se hereda en forma muy notoria.

Aproximadamente 90% de la población se considera diestra; más de 99% tiene sus áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo. Los pacientes zurdos no muestran este patrón y cerca de 40% de ellos tienen sus áreas del lenguaje en el hemisferio derecho, mientras que 60% las tiene en el hemisferio izquierdo. El grado de dominancia para el lenguaje no es tan fuerte en el paciente zurdo, ya que en ellos 80% podrá tener alguna forma mixta de dominancia; es decir, áreas del lenguaje en ambos hemisferios. Por ese motivo, una lesión en cualquiera de los dos hemisferios en un paciente zurdo producirá afasia en 80% de los casos. Sin embargo, la afasia será, menos grave que la observada en un paciente diestro.

En la evaluación del paciente con afasia se debe explorar con cuidado la fluidez del lenguaje, su capacidad de comprensión, repetición, nominación, escritura y lectura. Conociendo todos estos parámetros se podrá clasificar con bastante acierto un cuadro de afasia (cuadro 3-2).

En neurología, algunos métodos paraclínicos han contribuido al avance de la afasiología: la TAC, la RMC, la TEP y otros más han enriquecido el estudio y el entendimiento del paciente afásico. También numerosas prue-

Cuadro 3-2. Características clínicas de las afasias

Característica	Tipo de afasia			
	No fluida	De Wernicke	Conducción	Global
Fluidez	NF	F	F	NF
Comprensión	+	-	+	-
Repetición	-	-	-	-
Nominación	-	-	-	-
Lectura	-	-	+	-
Escritura	-	-	-	-

NF, no fluida; F, fluida.

bas en neuropsicología han ayudado a estudiar al paciente con afasia. Quizá las más útiles en la actualidad son: *Porch Index Communicative Ability (PICA)*, *Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)*, *Western Aphasia Battery* y otras más.

Ante la posibilidad de que un paciente zurdo tenga áreas del lenguaje en ambos hemisferios y, más raramente, que a un paciente diestro le ocurra algo similar, cuando se van a realizar maniobras quirúrgicas para epilepsia, o resección de malformaciones vasculares, como parte de la evaluación del lenguaje deberá utilizarse la prueba de Wada, inyectando amital en la carótida del lado que se desea examinar. Como rutina, se recomienda inyectar 200 mg de amital sódico disueltos en 4 mL de dextrosa a 5% en agua destilada. La solución se inyecta en un periodo de 3 a 4 seg. Cuando el amital se inyecta en la carótida ipsilateral al hemisferio donde se encuentran las áreas del lenguaje, el paciente presenta afasia transitoria, que puede durar 2 a 3 min. Con el advenimiento de la resonancia magnética funcional (RMf) también se puede determinar con mayor facilidad las áreas dominantes para el lenguaje.

Prosodia

En la evaluación del paciente con afasia existen otros aspectos que también es necesario examinar, como la prosodia. Monrad y Krohn se refirieron a la prosodia como el tercer elemento del lenguaje y la describieron como su melodía. Normalmente, al hablar, cambiamos el tono de la voz y hacemos énfasis en algunas palabras o frases, con lo cual cambiamos su significado. Por ejemplo, una frase en la cual se dan dos entonaciones diferentes es: "Nos vamos ya", o "¿Nos vamos ya?" La entonación que se dé a estas dos frases les dará significados distintos. La primera es una afirmación, la segunda una interrogación. Los cambios en el tono de la voz se conocen como prosodia (Ross y Mesulam, 1979). El hemisferio derecho parece tener mucho que ver con la prosodia; una lesión en la circunvolución frontal inferior puede producir una aprosodia, lesiones suprasilvianas de este hemisferio pueden originar disprosodia.

Escritura

La escritura está comprometida de alguna manera en la mayoría de los pacientes afásicos; sin embargo, sus alte-

raciones difieren en los pacientes con afasia no fluida y con afasia fluida. El afásico no fluido no puede escribir, o escribe palabras aisladas con letras mal dibujadas y una estructura agramatical. El afásico fluido escribe más, aunque con errores de ortografía. Mientras es común ver pacientes que padecen afasia fluida con un lenguaje logorreico, no ocurre lo mismo con la escritura, que tiende a ser escasa y el paciente no puede escribir frases completas.

Lectura

En el paciente afásico es importante explorar la capacidad de leer en voz alta y su comprensión de lo que lee. Habrá pacientes que pueden leer en voz alta, pero no entienden lo leído o, lo contrario, pueden entender lo que leen aunque no son capaces de leer en voz alta.

Una técnica fácil para explorar la lectura consiste en escribir en un papel los nombres de los objetos de la habitación y pedirle al examinado que los indique. Otra técnica similar se utiliza para explorar la comprensión: se le pide que nombre en voz alta los diferentes objetos de la habitación.

Algunas alteraciones del lenguaje en las cuales puede conservarse la escritura, son: el mutismo psiquiátrico, que puede presentarse como una alteración del lenguaje; en este caso el paciente no habla pero sí es capaz de escribir (Strub y Black, 1977); el mutismo orgánico, que hace parte de las afasias transcorticales motoras o no fluidas, en sus estadios iniciales; la afemia, caracterizada por un cuadro de afasia total o parcial, en la que se conserva la capacidad de escribir (Benson y Geschwind, 1988b), y algunas lesiones del lóbulo occipital que pueden producir alexia sin agrafia.

TRATAMIENTO DE LAS AFASIAS

En años recientes se ha discutido mucho acerca de los beneficios de brindar tratamiento a pacientes afásicos. En algunos estudios, como los de Lincoln (Lincoln *et al.*, 1984), se ha postulado que el tratamiento de las afasias es ineficaz; sin embargo, otros, como los de Shewan y Kertesz (Shewan y Kertesz, 1981), demuestran lo contrario. En la actualidad, sin duda, se considera útil la rehabilitación del paciente afásico, especialmente si se utilizan métodos modernos, como la terapia de entonación melódica. Desde el decenio de 1970-79 se viene exponiendo la gran función melódica que desempeña el hemisferio derecho en el lenguaje. Por tanto, en un afásico no fluido esta terapia puede contribuir en forma significativa a que recupere el lenguaje. El aprovechamiento de las funciones melódicas del hemisferio derecho permite desarrollar programas de rehabilitación, empleando funciones de la entonación y melodía en las terapias.

Otros métodos modernos que pueden dar buenos resultados de rehabilitación en casos de una afasia no fluida, requieren el desarrollo de los signos manuales y la gesticulación. Los movimientos de las manos y de los brazos para comunicarse mediante signos exigen menos esfuer-

zo que la articulación de sonidos, y son un primer paso en la rehabilitación del paciente afásico. El paciente con trastornos del lenguaje conserva la gesticulación, que también deberá estimularse en la rehabilitación. Todos estos métodos modernos ayudan a la recuperación de los pacientes afásicos, y deben preferirse en la rehabilitación frente a rutinas y procedimientos anticuados que tal vez no lo beneficien.

PRONÓSTICO DE RECUPERACIÓN DEL PACIENTE AFÁSICO

Siempre que se está ante un paciente con afasia, la primera pregunta de los familiares es si se recuperará o no y en cuánto tiempo podrá volver a hablar. Para responder estas interrogantes lo primero que debe hacerse es clasificar en forma muy precisa la afasia: determinar si se trata de una afasia cortical o subcortical, fluida, no fluida o global; otros factores importantes para determinar el pronóstico son:

1. Edad.
2. Tipo de patología que ocasionó la afasia.
3. Hemiparesia relacionada y densidad de la misma.
4. Extensión de la lesión por TAC o RMC.

Todos los aspectos enumerados son esenciales en la recuperación de un paciente afásico. No es lo mismo una afasia global en un paciente de 80 años que en uno de 50. La relación de una hemiparesia con un proceso afásico encierra una mayor extensión de la lesión, que dará un pronóstico agravado. Un infarto extenso detectado en una TAC cerebral también confiere al caso un pronóstico más sombrío.

La determinación de la causa de la afasia es muy útil en el pronóstico. La afasia postraumática tiene una recuperación más rápida y fácil que la debida a una enfermedad cerebrovascular.

En la rehabilitación del paciente afásico se puede tomar como modelo el enfermo con enfermedad cerebrovascular. En estos pacientes se presentan dos estadios, uno que comprende las primeras 2 o 3 semanas, en las cuales se reabsorbe el edema, y otro que transcurre después de este periodo y es más difícil de explicar en el campo neuropatológico.

En pacientes con eventos vasculares cerebrales y afásicos se observa una notoria recuperación dentro de los primeros seis meses; sin embargo, el nivel más alto de recuperación se presenta dentro de los tres primeros meses. Las posibilidades de recuperación de las afasias no fluida y fluida de Wernicke son muy similares; no ocurre lo mismo con las afasias globales, en las cuales las probabilidades son más escasas.

Es muy interesante tratar el tema de la recuperación de un cuadro de afasia en un paciente políglota o bilingüe. La ley de Ribot dice que el paciente afásico recupera primero su lengua materna; no obstante, esto no ha resultado ser constante. La ley de Pitres afirma que el paciente recupera primero la lengua que más usa y practica, a pesar de que no sea su lengua materna.

Recuérdese que existen numerosas entidades clínicas que pueden producir cuadros de afasia, y que, quizá, los eventos vasculares cerebrales, el traumatismo craneoencefálico y las lesiones tumorales son las causas más comunes; también, deberán tenerse en cuenta otras entidades clínicas, como las demencias de Alzheimer o Creutzfeldt Jakob. Conviene mencionar la afasia progresiva primaria descrita por Mesulam (Mesulam, 1982), la cual parece corresponder a un proceso degenerativo progresivo que compromete el lenguaje, sin relacionarse con un cuadro de demencia. Algunas formas de crisis parciales epilépticas también pueden relacionarse con las afasias.

El mejor entendimiento y la clasificación adecuada del paciente afásico, sin lugar a duda, le permitirán al neurólogo dar un pronóstico más acertado y ofrecerle al enfermo un tratamiento apropiado.

ALEXIAS Y DISLEXIAS

Las alexias consisten en la dificultad para entender el lenguaje escrito. Por lo general, se han dividido en anteriores, centrales y posteriores.

Conviene diferenciar la alexia de la dislexia. Muchos investigadores consideran la dislexia como una dificultad heredada en el aprendizaje de la lectura. La alexia es la dificultad para comprender la lectura que se adquiere y es producto de una lesión cerebral.

Alexia central

Este tipo de alexia se caracteriza por un trastorno en la comprensión de la lectura, y se asocia con dificultad en la escritura y con afasia anómica. Es común que la lesión se localice en la circunvolución angular del hemisferio dominante.

Alexia posterior

Esta clase de alexia se caracteriza porque hay dificultad en la comprensión de la lectura, pero no en la escritura. Se denomina alexia sin agrafia o asociativa. Por lo general, en estos pacientes la lesión se localiza en la porción medial del lóbulo occipital dominante. También se ha descrito en lesiones del esplenio del cuerpo caloso. Estos pacientes pueden reconocer letras, mas no leer palabras completas.

Alexia anterior

Este defecto se conoce también como la tercera alexia, porque clínicamente no se relaciona con las dos anteriores. Se identifica a menudo con cuadros afásicos no fluidos, y consiste en la dificultad en mantener el orden gramatical de las palabras. Estos pacientes pueden entender palabras aisladas, como algunos sustantivos y verbos; pero no comprenden algunas construcciones sintácticas. Por esto se le llama alexia sintáctica. Un paciente con esta dificultad no entiende algunas palabras como: "de",

"para", "por", entre otras. (Benson *et al.*, 1971). En esta alexia, por lo general, la lesión se encuentra en el área de Broca.

DISLEXIA

Por dislexia se entiende la incapacidad para aprender a comprender el lenguaje escrito. De los problemas de aprendizaje es quizá uno de los más estudiados. Las dislexias se pueden dividir en sintomáticas, secundarias y específicas.

Dislexia sintomática

En esta clase de dislexia se presentan dificultades para aprender a comprender el lenguaje escrito, debido a le-

siones neurológicas, como retardo mental, convulsiones o hidrocefalia.

Dislexia secundaria

En la dislexia secundaria, la capacidad de lectura se adquiere en forma lenta, debido a disturbios emocionales, asistencia tardía a la escuela, sordera o defectos visuales.

Dislexia específica

La dislexia específica es la dificultad innata para comprender la lectura, en ausencia de lesión neurológica o problema médico. Afecta más a niños que a niñas y parece observarse más en zurdos extremos.

REFERENCIAS

- Abbs JH, Rosenfield DB: Motor impairment of speech: non aphasic disorders of communication. En: Apples SH (ed): *Current Neurology*, vol. 6, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1986:177-207.
- Albert ML, Goodglass H, Helm L *et al.*: Clinical aspects of dysphasia. Vienna: Springer-Verlag, 1981.
- Alexander MP, Lo Verme SR: Aphasia alter left hemisphere intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1980;30:1193-1202.
- Aminoff MJ, Dedo HH, Isdebski K: Clinical aspects of spasmodic dysphonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41:361-365.
- Benson DF, Sheremata WA, Bouchard R *et al.*: Conduction Aphasia: A clinical pathological study. *Arch Neurol* 1973;28:339-346.
- Benson DF, Geschwind N: The aphasias and related disturbance. En: Baker AB, Joynt RJ (ed): *Clinical Neurology*, vol. 1, Philadelphia, JB Lippincott, 1988: 2.
- Dainasio AR: Aphasia. *N Engl J Med* 1992;326:531-538.
- Geschwind N: Current concepts. Aphasia. *N Engl J Med* 1971;284:654-656.
- Heilman KM, Rothu L, Campanella D *et al.*: Wernicke's an global aphasia without alexia. *Arch Neurol* 1979;36:129-133.
- Heilman KM, González LJ: Aphasia: syndrome subtypes. En: Apple SJ (ed): *Current Neurology*, vol. 7, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1987.
- Heilman KM, Rothu L, Me Farling D *et al.*: Transcortical sensory aphasia with relatively spared spontaneous speech and naming. *Arch Neurol* 1981;38:236-239.
- Helm N, Butler RB, Benson DF: Acquired stuttering. *Neurology* 1978;28:159-165.
- Jankovic J, Orman J: Botulinum. A toxin for cranial dystonia: a double blind placebo controlled study. *Neurology* 1987; 37:616-618.
- Kirshner HS, Webb WG, Duncan JW: Word deafness in Wernicke's aphasia. *J of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:197-201.
- La Pointe LL, Horner J: Pallilalia: a descriptive study of pathological reiterative utterances. *J Speech and Hearing Disord* 1981;46:34-38.
- Lincoln NG, Mulley GP, Jones AC *et al.*: Effectiveness of speech therapy for aphasia stroke patients. *Lancet* 1984;1: 1197-1200.
- Mesulam MM: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-598.
- Ross ED, Mesulam MM: Dominant language function of the right hemisphere. Prosody and emotional gesturing. *Arch Neurol* 1979;36:144-148.
- Shewan CM, Kertesz A: Language therapy and recovery from aphasia. Presented in the Academy of Aphasia, London Ontario, oct. 13, 1981.
- Strub RL, Black FW: Language. En: *The mental examination in neurology*, Philadelphia: FA Davis Co., 1977: 39-43.

Demencias

Mauricio Medina Salcedo, Carlos Alberto Cano Gutiérrez,
Francisco Lopera, Rodrigo Pardo Turriago

Cada día es más frecuente en los servicios de consulta externa, el hallazgo de personas con pérdida de la memoria como principal motivo de consulta del paciente o sus familiares, dicha situación en muchos de los casos puede corresponder a múltiples diagnósticos diferenciales, que van desde cambios normales propios del envejecimiento o trastornos atencionales, hasta verdaderos síndromes demenciales. La forma de aproximar dicha situación y hacer un adecuado diagnóstico, es de suma importancia para un oportuno manejo terapéutico y en ocasiones inclusive, un apropiado manejo desde el punto de vista legal en pacientes o familias que así lo requieran.

A diferencia de otras enfermedades en donde existe un patrón de oro con gran capacidad operativa para el diagnóstico, en las demencias sus criterios suelen ser "blandos", es decir, que la sumatoria de signos y síntomas no llegan a un alto grado de afinidad o precisión. Esta situación en particular induce a tener presente el criterio médico, como el más importante punto de partida a la hora de estudiar a los pacientes, las pruebas paraclínicas complementan, una buena historia clínica. Este capítulo busca dar las herramientas en forma estructurada para tal fin.

Diagnóstico y clasificación

La pérdida de memoria es uno de los síntomas que con mayor frecuencia identifica las demencias, pero no es el único. La *American Association of Relatives of Patients with Dementia* ha encontrado unos signos de alarma, que no sólo hacen referencia a la memoria, sino que incluyen aspectos como alteraciones en el desempeño de sus actividades diarias o cotidianas, modificación del lenguaje, desorientación, pérdida de su capacidad analítica y de juicio, desorientación, cambio de personalidad e incluso alteraciones de su comportamiento (Small GW *et al.*, 1997). En el cuadro 4-1 se explican con detalle cada uno de estos signos.

Como en otras enfermedades, la elaboración de una buena historia clínica orientada especialmente hacia el cuidador o familiar, suele acercarse al diagnóstico. Inclusive, cuando llega un paciente, en estadio avanzado de la

enfermedad, sólo el interrogatorio dirigido lleva a una aproximación cercana a 90% en manos de expertos y solamente puede ser comprobado en forma definitiva con la anatomía patológica (Gao S *et al.*, 1998).

Los criterios referidos por la *American Psychiatric Association* en el Manual de diagnóstico y estadística de enfermedades mentales (DSM) en su cuarta edición revisada (American Psychiatric Association, 2000) son los de mayor operatividad y orientan no sólo al propio diagnóstico, sino a su diagnóstico diferencial (cuadro 4-2).

Existen varias formas de clasificar la enfermedad según las manifestaciones clínicas, de su etiología e incluso de los hallazgos anatomopatológicos. Una de las clasificaciones más operativas ha sido de acuerdo a los datos semiológicos y neuropsicológicos, dividiéndolas en corticales, subcorticales o mixtas (Salmon DP *et al.*, 2007). No obstante, todas las clasificaciones sugeridas, se coincide en agruparlas en al menos tres grupos básicos: las demencias degenerativas primarias (DDP), las vasculares y las secundarias o simplemente otras.

DEMENCIAS DEGENERATIVAS PRIMARIAS

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el prototipo de las DDP y es la más prevalente en el mundo occidental, siendo seguida por las demencias frontotemporales (DFT) y la demencia por cuerpos de Lewy, entre otras (Simand M *et al.*, 2004). Dado que hay otras partes del capítulo que revisan a profundidad estas entidades clínicas, sólo se hará una pequeña referencia a cada una de ellas.

La EA tiende a incrementar su aparición conforme avanza la edad de la población, por lo cual se ha convertido en un problema de salud pública. La incidencia anual es de 0.5% a los 65 años de edad y aumenta hasta 8% después de los 85 años (Jorm AF *et al.*, 1998). De la misma forma, la prevalencia pasa de 3% en el decenio de 1960-69, a 40% después de los 85; sin embargo, en algu-

Cuadro 4-1. Signos de alarma

- 1. Disminución de la memoria reciente que afecta su desempeño en el trabajo:** es normal que ocasionalmente olvidemos pagar una cuenta, el nombre de un compañero o el número de un teléfono, pero generalmente es recordado con posterioridad. Las personas con demencia, pueden olvidar cosas con mayor frecuencia y no recordarlas posteriormente. Frecuentemente pueden hacer la misma pregunta, ya sea porque no recuerdan la respuesta o porque simplemente preguntan lo mismo
- 2. Dificultades en el desempeño de las tareas familiares:** algunas personas ocupadas pueden distraerse de vez en cuando, por ejemplo pueden dejar un pastel en el horno el cual solo recuerdan servir al final de la comida. Las personas con enfermedad de Alzheimer podrían preparar la comida, olvidando servir la y con frecuencia olvidar que ellos la hicieron
- 3. Problemas del lenguaje:** todos tenemos problemas en encontrar la palabra adecuada en alguna oportunidad, pero podemos terminar la frase con alguna otra palabra adecuada. Una persona con enfermedad de Alzheimer puede olvidar palabras simples o sustituirlas inadecuadamente, haciendo que la frase sea incomprensible
- 4. Desorientación en tiempo y lugar:** es normal que olvidemos el día de la semana o el lugar por un momento. Pero las personas con enfermedad de Alzheimer pueden llegar a perderse en su propia calle o en lugares muy conocidos para ellas, sin saber donde están, como llegaron allí o como regresar a casa
- 5. Capacidad de juicio pobre o disminuida:** las personas pueden meterse de lleno con una actividad o hablar por teléfono, olvidando temporalmente que los niños se están bañando. Una persona con enfermedad de Alzheimer puede olvidarse completamente de los niños que están a su cuidado e irse de la casa a visitar un vecino
- 6. Problemas con el pensamiento abstracto:** algunas personas quienes normalmente realizan el balance de su chequera pueden momentáneamente confundirse cuando es más complicado de lo usual, pero eventualmente lo solucionan. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden olvidar completamente para qué son los números y qué pueden hacer con ellos
- 7. Extraviar las cosas:** cualquiera puede extraviar la billetera o las llaves, pero finalmente puede reconstruir los hechos y recordar donde las dejó. Una persona con enfermedad de Alzheimer puede poner las cosas en lugares inapropiados (la plancha en el refrigerador o un reloj en el tarro del azúcar) y no ser capaz de encontrarlas posteriormente
- 8. Cambio del ánimo o del comportamiento:** todos tenemos un mal día en alguna oportunidad o podemos estar tristes o de mal humor en algún momento. Algunas personas con enfermedad de Alzheimer pueden presentar cambios rápidos del estado de ánimo sin ninguna razón aparente, por ejemplo de la calma al llanto o de la angustia a la calma en pocos minutos
- 9. Cambios en la personalidad:** la personalidad de la gente cambia algo en las diferentes edades, los rasgos de su carácter, la fortaleza o la madurez. Pero las personas con enfermedad de Alzheimer pueden cambiar drásticamente, tornarse extremadamente irritables, suspicaces o temerosas
- 10. Disminución de la iniciativa:** es normal cansarse del trabajo de la casa, de las actividades laborales o de las obligaciones sociales, pero la mayoría de las personas recuperan su iniciativa. Quienes tienen enfermedad de Alzheimer pueden llegar a ser muy pasivas y requieren que se les guíe e impulse para que realicen sus actividades

Cuadro 4-2. Criterios comunes a todas las demencias (DSM-IV)

- A. Desarrollo de múltiples alteraciones cognitivas manifestadas por:
 1. Alteración de la memoria (tanto en la habilidad para aprender nueva información como para evocar información previamente aprendida)
 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - a) Afasia (alteración del lenguaje)
 - b) Apraxia (alteración de la habilidad para realizar comportamientos motores apropiados, en presencia de una función motora intacta)
 - c) Agnosia (fallas en reconocimiento de objetos, con una función sensorial intacta)
 - d) Alteración en las funciones ejecutivas (planeación, organización, secuenciación, abstracción, entre otras)
- B. Los déficits anteriores causan perturbación significativa del funcionamiento social u ocupacional, lo cual implica un declive del funcionamiento previo
- C. Los déficits no ocurren exclusivamente durante fases de delirio

Criterios específicos según tipo de demencia**Demencia tipo Alzheimer**

- D. El curso de la enfermedad se caracteriza por inicio gradual y continuo del declive cognitivo
- E. Los déficits cognitivos no son causados por otras condiciones como enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, tumor cerebral, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico o niacina, hipercalemia, neurosífilis, infección por VIH, depresión mayor o esquizofrenia

Nota: Se debe especificar la presencia de alteraciones comportamentales. Así mismo se debe clasificar según inicio y características, de la siguiente manera:

- Con inicio temprano (antes de los 65 años)
- Con inicio tardío (después de los 65 años)
- Con delirio, con humor depresivo o no complicada

Demencia vascular

- D. Signos y síntomas neurológicos focales (exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora, parálisis pseudobulbar, anomalías de la marcha, debilidad de una extremidad), o evidencia de laboratorio que indique enfermedad cerebrovascular (infartos múltiples que comprometen la corteza y la sustancia blanca) y que se considera tienen relación etiológica con la perturbación

Demencia debida a otras condiciones médicas generales

- D. Existe evidencia en la historia clínica, en la exploración física o por laboratorio que la demencia es debida a: VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt Jacob u otras causas

nas poblaciones estos indicadores pueden ser mayores. A nivel mundial se espera que en los próximos 20 años la cantidad de enfermos se duplique.

Las variaciones clínicas observadas en la evolución de la EA pueden hacer referencia al deterioro de las manifestaciones clínicas a través del tiempo, y se habla de una fase de olvidos, seguido por confusión y un síndrome afaso-aprático-agnóstico, es decir, con alteraciones en el lenguaje, en la coordinación motora y en el reconocimiento. Pero es importante aclarar que en la mayor parte de las veces el compromiso de las diversas áreas

cognitivas es simultáneo y progresivo (American Psychiatric Association, 2000).

Otra forma de ver la evolución de la enfermedad es dividiéndola en tres etapas:

- **Etapla inicial:** corresponde al proceso de instauración de la enfermedad y es un deterioro progresivo e insidioso de la memoria; la mayor parte de las veces es difícil para el paciente y las familias precisar el momento de inicio. El compromiso mnésico se caracteriza por olvidar las cosas de la vida cotidiana (dónde deja los objetos, nombres de personas, números de teléfonos, repite la misma pregunta, entre otros). En otras áreas puede hacerse notorio el compromiso de la orientación e iniciar ciertas alteraciones en el lenguaje, principalmente la dificultad para precisar los nombres de los objetos (anomias). La mayor parte de las veces los cuidadores notan una tendencia al aislamiento social y en ocasiones aparecen trastornos del afecto asociados. En este punto, aunque ya existe deterioro laboral o social, lo correspondiente a actividades básicas (bañarse, vestirse, comer, entre otros) e instrumentales (manejar dinero, cocinar, salir de casa, y demás) de la vida diaria están conservadas.
- **Etapla intermedia:** los trastornos son moderados y ocurre empeoramiento marcado de todas las funciones cognitivas. Existe deterioro evidente en las actividades instrumentales (corresponde al inicio del síndrome afaso-aprático-agnóstico), e incipiente en las actividades básicas de la vida diaria. Los trastornos del comportamiento aparecen en este punto de la enfermedad y se caracterizan por agresividad verbal o física, trastornos de la sensopercepción o del pensamiento (como ideas delirantes) generalmente de autorreferencia.
- **Etapla terminal:** es el estado más grave de la entidad. El individuo pierde totalmente la autonomía instrumental y básica. Requiere soporte para todas sus actividades, ocurre incontinencia urinaria y fecal, el lenguaje es monosilábico o mutista y hay completo aislamiento del medio.

Otra opción para clasificar las demencias, muy conocida, es la propuesta por Reisberg B *et al.* (1982), quienes se basan en el compromiso de las actividades de la vida diaria, tal como se resume en el cuadro 4-3.

Es importante notar que puede haber diferentes formas de presentación de la demencia de tipo Alzheimer y que no es un cuadro exclusivo de la población anciana, pues existen unas formas preseniles asociadas a un alto componente hereditario o de tipo familiar (Ertekin Taner N, 2007).

La exploración física de las etapas inicial y moderada puede aparecer normal. En la medida que el deterioro evoluciona aparecen reflejos primitivos de liberación frontal y parkinsonismo. Este último en etapas agudas de la demencia y generalmente con un componente vascular asociado (Nelson NW, 2007).

Demencias frontotemporales (DFT)

Las DFT representan entre 20 a 25% de los casos de DDP (Wszolek ZK *et al.*, 2006). Dado que en la prácti-

ca clínica no siempre es fácil su reconocimiento, es relevante aclarar algunos términos confusos con respecto a su clasificación y descripción.

Mientras algunas escuelas se refieren a la DFT como un síndrome clínico sin implicaciones histológicas específicas (p. ej., afasia progresiva, demencia semántica, demencia del tipo frontal, demencia del lóbulo frontal, o demencia por atrofia selectiva frontal, y demás), otras describen ciertas entidades neuropatológicas específicas. Un ejemplo de lo anterior es la enfermedad de Pick, vista por ciertos autores como un cuadro clínico y por otros como una entidad neuropatológica, con los característicos cuerpos de Pick. Luego de esta consideración, se sugiere utilizar la clasificación basada en la presentación clínica. Esta clasificación en particular define a la DFT como un síndrome amplio, y permite subdividirla en tres grandes síndromes clínicos: la variante frontal de la demencia frontotemporal, también conocida como demencia de tipo frontal, la demencia semántica y la afasia progresiva no fluida (Graff-Radford NR *et al.*, 2007).

La variante frontal es un desorden clásicamente presenil, con una alta incidencia familiar, de hasta 50%, que se caracteriza por cambios profundos del carácter y alteración en la conducta social y personal. Los desórdenes en el afecto y síntomas psiquiátricos pueden ser manifestaciones tempranas del declive en las esferas comportamental y cognitiva. Por lo general hay compromiso del lenguaje, y en estados avanzados se llega al mutismo a pesar de una conservación de las funciones lingüísticas (comprensión, escritura, y otros; Graff-Radford NR *et al.*, 2007). La memoria puede estar comprometida, pero no existe una franca amnesia. Las habilidades espaciales se mantienen a través de la enfermedad. Las características más importantes incluyen los cambios marcados de personalidad y la disfunción ejecutiva, como la alteración en el razonamiento y la autocrítica, la dificultad en la generación de información, problemas con la abstracción y la organización de información; todo esto confluye en la dificultad para planear y secuenciar la información. En general, las habilidades relacionadas con el funcionamiento del lóbulo frontal están comprometidas.

La afasia progresiva primaria es un trastorno selectivo del lenguaje que permanece aislado durante mínimo dos años. El síntoma característico es una carencia de la palabra junto con la presencia de parafasias semánticas (p. ej., decir silla por mesa) y fonológicas (p. ej., masa por casa). Finalmente el lenguaje termina en mutismo; la lectura y la escritura también están alteradas y la memoria está intacta hasta fases más avanzadas de la enfermedad (Graff-Radford NR *et al.*, 2007).

La demencia semántica se caracteriza por presentar pérdida del significado de las palabras conservando los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, así como la preservación de la memoria. Compromete el recuerdo del significado de las palabras tanto en el lenguaje como en el reconocimiento visual de los mismos. Por ejemplo, es incapaz dentro de un grupo de cubiertos escoger la cuchara, pero al entregársela sabe usarla perfectamente, es incapaz de usar una palabra dentro del vocabulario (Graff-Radford NR *et al.*, 2007). La explora-

Cuadro 4-3. Escala global de deterioro (GDS)**1. Ningún déficit cognitivo: normal**

No presenta queja subjetiva de memoria. No se encuentra déficit evidente en la evaluación

2. Déficit cognitivo muy leve: normal

Queja subjetiva de déficit mnésico (p. ej., olvida dónde deja las cosas, nombres y reconocimiento de rostros). No presenta quejas en el campo laboral o social. En la evaluación no hay evidencia de déficit a nivel de la memoria

3. Déficit cognitivo leve: demencia leve

Clara señal de déficit temprano. Se manifiesta en una de las siguientes áreas:

- a) El paciente puede perderse a pesar de encontrarse en un lugar conocido
- b) Los compañeros de trabajo refieren "pobreza" en las ejecuciones
- c) Es evidente la dificultad en las palabras y en la nominación
- d) El paciente lee párrafos pero sólo logra retener una pequeña cantidad
- e) Puede presentar dificultad para recordar nombres y rostros nuevos
- f) Se puede perder o puede extraviar objetos de valor
- g) Déficit de concentración evidentes en la evaluación clínica

Hay evidencia objetiva de déficit en memoria (bien delineados en la evaluación clínica y entrevista detallada), disminución en las actividades laborales y sociales o negación (que se manifiesta por ansiedad del paciente)

4. Déficit cognitivo leve a moderado: demencia leve

Clara señal de déficit en la intervención clínica. Déficit manifestado en las siguientes áreas:

- a) Alteraciones en el recuerdo de eventos recientes
- b) Déficit en la memoria relacionada con eventos de su historia personal
- c) Déficit en la concentración (detectada en la substracción serial)
- d) Disminución de la habilidad para viajar y manejar finanzas

Con frecuencia se observa déficit en las siguientes áreas:

- a) Orientación en tiempo y persona
- b) Reconocimiento de personas y caras familiares
- c) Habilidad para movilizarse en sitios conocidos
- d) Habilidad para realizar tareas complejas

5. Déficit cognitivo moderado: demencia moderada

El paciente no puede sobrevivir sin asistencia y es incapaz de recordar aspectos relevantes de su vida actual. Ejemplo: dirección, teléfono, edad, nombre de miembros de su familia, entre otros. Es frecuente encontrarlo desorientado en tiempo o lugar. El paciente con buen nivel educativo, es incapaz de hacer secuencias en regresión

La persona en este estado, tiene mejor conocimiento de los hechos relacionados en consigo mismo. No presenta mayor dificultad para comer, pero sí para vestirse

6. Déficit cognitivo moderado a grave: demencia moderada

Ocasionalmente olvida el nombre de su cuidador, de quien es enteramente dependiente para sobrevivir. Es inconsciente de los eventos recientes y experiencias en su vida. Retiene algún recuerdo de su vida pasada, pero es sólo un bosquejo. Requiere de asistencia para las actividades de la vida diaria. En ocasiones, presenta incontinencia y requiere de ayuda para movilizarse, aunque puede hacerlo en lugares conocidos. Su ritmo de vida diaria se ve afectado

Se presentan cambios emocionales y de personalidad, que pueden ser rápidos y variables presentando:

- a) Comportamiento delirante. Ejemplo: su esposa en una impostora
- b) Síntomas obsesivos
- c) Síntomas de ansiedad, agitación y en ocasiones, comportamientos violentos
- d) Abulia cognoscitiva (pérdida de la voluntad para llevar a cabo el pensamiento y tener un propósito de acción)

7. Déficit cognitivo profundo o muy grave: demencia grave

Hay pérdida de todas las habilidades verbales. Frecuentemente esto se convierte en gruñidos o simplemente no habla. Presenta incontinencia urinaria y requiere de asistencia permanente. Hay pérdida de las habilidades motoras básicas. El cerebro parece incapaz de decir qué ocurre con el cuerpo

(Reisberg *et al.*, 1982).

ción física quizá el único hallazgo, no siempre presente, es el de los reflejos de liberación frontal. A medida que el deterioro avanza aparecen signos subcorticales, tales como hipomimia, enlentecimiento de la marcha, rigidez en rueda dentada, y otras.

Demencia por cuerpos de Lewy

Este tipo de demencia suele ocupar la tercera causa en prevalencia, luego de la EA y las DFT. A diferencia de éstas, presenta no sólo un componente cortical sino sub-

cortical, y se ha descrito como una entidad clínica ubicada en un punto intermedio entre la EA (cortical) y la enfermedad de Parkinson (subcortical; Ferman TJ *et al.*, 2007). Asimismo, es frecuente encontrarla como un tipo de demencia frontal, aunque sus características la han definido hoy día como una entidad independiente. A diferencia de la EA, suele ser más prevalente en el sexo masculino.

En general, los pacientes presentan un deterioro rápido y grave, acompañado de alteraciones importantes

en el comportamiento, alucinaciones visuales, caídas, extrapiramidismo, ilusiones, trastornos del sueño MOR (Ferman TJ *et al.*, 2007) y marcada hipersensibilidad a los neurolépticos y a la levodopa. En algunos casos se puede presentar somnolencia diurna y delirio, en especial con la puesta del sol, fenómeno denominado "síndrome *sun-downing*". Hacia el final de la enfermedad, las alteraciones cognitivas, funcionales y los trastornos de conducta aumentan; los pacientes terminan dependiendo completamente de los cuidadores.

Es importante anotar que los cambios físicos y cognitivos son simultáneos, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson asociada a demencia. En esta última entidad el trastorno motor precede en varios años al déficit cognitivo.

Los cambios físicos corresponden a parkinsonismo franco, consistente en trastornos de la marcha: sin balanceo, a pequeños pasos, giro descompuesto, desplazamiento del centro de gravedad; también se encuentra rigidez en rueda dentada, aumento del tono muscular y puede o no existir temblor. A diferencia de la enfermedad de Parkinson, aquí los cambios físicos son bilaterales desde el principio.

Otras demencias degenerativas primarias

La demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (EP), es también frecuente en la mayor parte de las series, siendo ésta la más conocida y prevalente dentro de las subcorticales. Otras demencias de menor frecuencia, pero no menos importantes, son las relacionadas con compromiso de la sustancia blanca y de tipo subcortical.

DEMENCIA VASCULAR (DV)

Algunos expertos han querido denominar esta demencia, más como un déficit cognitivo de origen vascular. Suele ser la segunda en frecuencia, luego de las degenerativas, aunque no en todos los estudios. Un ejemplo de ello se presenta en Japón, donde las demencias vasculares son las más frecuentes, siendo la demencia multiinfarto la que predomina dentro de este grupo (Yanagihara T, 2002). Las demencias lacunares se presentan luego de lesiones cerebrales extensas, generalmente secundarias a enfermedades cerebrovasculares. En general se caracterizan por tener un déficit cognitivo escalonado y súbito. Los hallazgos en la exploración física dependen del territorio vascular comprometido.

En algunos casos no es fácil diferenciar entre una DDP y una DV, inclusive pueden presentarse asociadas. La coexistencia de ambas entidades clínicas es frecuente y se correlaciona con la anatomía patológica. La escala de isquemia de Hachinski puede ser de utilidad para diferenciar entre estos dos tipos de demencia por criterios clínicos. La EA que se acompaña de lesiones vasculares, correspondería a un subtipo diferente, y suele tener una presentación clínica con rasgos subcorticales en etapas avanzadas.

Demencia vascular de origen cortical

La demencia vascular de origen cortical hace referencia a las lesiones de los grandes vasos cerebrales y a las alteraciones cognitivas de rápida evolución que se acompañan de alteraciones motoras, sensitivas y afasia.

Demencia vascular subcortical

La demencia vascular subcortical se relaciona con infartos lacunares y alteraciones importantes de la sustancia blanca. Se acompaña de hemiparesia pura motora, síndromes lacunares, disartria, labilidad emocional, alteraciones en las funciones ejecutivas y falta de espontaneidad, entre otros (Roman GC, 2004). Todos los hallazgos dependen del área comprometida y del tiempo de evolución de la lesión.

DEMENCIAS SECUNDARIAS

Por último, se debe hacer referencia a las demencias secundarias, destacando que algunas de ellas pueden ser reversibles o controlables en su evolución. Las más importantes en este grupo son la pseudodemencia depresiva, el hipotiroidismo y la hidrocefalia de presión normal. Las tres suelen tener un componente subcortical.

Demencia por hipotiroidismo

Cinco por ciento de los pacientes con hipotiroidismo, pueden desarrollar déficit cognitivo de características subcorticales. Pueden comportarse con síntomas parecidos a la depresión o coexistir con ésta. Se ha demostrado, cómo aun en presencia de hipotiroidismos subclínicos, hay mayor riesgo de desarrollar demencia, al compararlo con individuos que tienen función tiroidea normal. En caso de detectarse tempranamente, el déficit cognitivo puede revertirse totalmente.

Demencia por déficit de vitaminas

El déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico es una causa de demencia potencialmente reversible. Hay varias causas de déficit de vitamina B₁₂ (cobalamina). La más común, es la debida a una gastritis atrófica autoinmunitaria, con deficiencia del factor intrínseco necesario para la absorción de la vitamina B₁₂. Otras causas incluyen una mala absorción, desnutrición y la exposición al anestésico, óxido nitroso. Esta demencia está caracterizada por enlentecimiento psicomotor, confusión, fallas en la memoria, depresión y psicosis. Puede asociarse a neuropatía periférica o a mielopatía. Los hallazgos hematológicos incluyen anemia megaloblástica que puede presentarse asociada a los síntomas neurológicos o no. Esta demencia se diagnostica cuando existen niveles de esta vitamina, por debajo de 200 pg/mL. El tratamiento consiste en la aplicación diaria de 1 000 µg de vitamina B₁₂ IM por 10 días, luego semanal y por último mensual. La respuesta al tratamiento es evidente dentro de los primeros días. Vale la pena anotar

que la aplicación de ácido fólico puede revertir las anomalías hematológicas, mas no los síntomas neurológicos, éstos pueden evolucionar.

También vale la pena mencionar la deficiencia de ácido fólico, la cual puede ocasionar un cuadro de demencia. Ésta al igual que la deficiencia de vitamina B₁₂ se puede presentar por un cuadro de mala absorción, por pobre ingesta o por mala absorción en pacientes en quienes reciben fenitoína o primidona. Un nivel de ácido fólico menor de 3 ng/mL se considera por debajo de los niveles requeridos y debe corregirse administrando ácido fólico, 1 mg por día.

Complejo demencia/SIDA

Se caracteriza por compromiso motor y déficit en los procesos mentales acompañado de apatía. El cuadro debe ser mínimo de un mes y puede manifestarse de dos maneras: como demencia en la cual existe deterioro grave y compromiso marcado de las actividades de la vida diaria; o como déficit cognitivo mínimo, el cual no necesariamente evoluciona a demencia. Este tipo de demencia se tratará más adelante en este capítulo y en el capítulo de complicaciones neurológicas del SIDA.

Hidrocefalia de presión normal

Con mucha frecuencia existe el antecedente personal de hemorragia subaracnoidea. La sintomatología clásica se caracteriza por una tríada diagnóstica: alteraciones de la marcha, incontinencia urinaria y déficit cognitivo. El cambio en la marcha puede oscilar desde ligero "enlentecimiento" a una franca marcha magnética, e incluso inmovilidad total. Este es el síntoma que mayor respuesta tiene al evacuar la máxima cantidad de líquido cefalorraquídeo.

En el cuadro 4-4 se resumen las diferentes posibilidades de clasificación de las demencias, concepto fundamental para saber cómo estudiarlas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Es indudable que las pruebas complementarias se deben solicitar dentro de un contexto clínico y como complementarias a una buena historia clínica.

Tal como se ha podido revisar, los criterios diagnósticos y la clasificación de las demencias orientan hacia el apoyo confirmatorio. Por ejemplo, en el caso de una demencia secundaria a hidrocefalia de presión normal, una neuroimagen, apoyada de una punción lumbar, puede ayudar al diagnóstico definitivo de la enfermedad o puede servir para descartar otras posibles causas de demencias secundarias (Hogan DB *et al.*, 2001).

En estadios avanzados y muy graves de la enfermedad, el médico debe plantearse si se justifica la realización de estudios complementarios y tratamientos costosos que no van a modificar en nada el curso de la enfermedad o, si por el contrario, deberían instaurarse manejos de tipo

Cuadro 4-4. Clasificación etiológica de las demencias

Demencias degenerativas primarias

Enfermedad de Alzheimer
Demencias frontotemporales
Enfermedad de Parkinson
Parálisis supranuclear progresiva
Demencia por cuerpos de Lewy
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Huntington
Atrofia cerebelosa

Demencias vasculares

Multiinfarto
Enfermedad de Biswanger
Demencia lacunar
Vasculitis (infecciosas, inflamatorias)

Demencias secundarias

- **Infecciosas:**
 - Complejo demencia-SIDA
 - Nuerolues (parálisis general progresiva)
 - Enfermedad de Creutzfeldt Jakob
 - Meningoencefalitis tuberculosa
 - Cisticercosis cerebral
- **Demencias carenciales:**
 - Déficit de ácido fólico
 - Déficit de vitamina B₁₂
- **Neoplasias cerebrales**
- **Hidrocefalia de presión normal**
- **Seudodemencia depresiva**
- **Demencias metabólicas:**
 - Hipotiroidismo
 - Hipertiroidismo
 - Enfermedades de depósito
- **Demencias tóxicas:**
 - Alcohol
 - Fármacos y metales
- **Otras:**
 - Hematoma subdural crónico
 - Demencia postraumática

paliativo en los cuales se amplíe la comunicación con la familia y se garantice un mejor cuidado del paciente al final de la vida. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, parece existir un consenso en cuanto a las pruebas que se deben solicitar en forma rutinaria y aquellas que se deben pedir en forma dirigida o en casos específicos.

Las pruebas rutinarias propuestas por la mayor parte de los consensos buscan descartar algunas de las demencias secundarias y es prioritario estudiar a los pacientes para depresión, solicitar TSH (hormona estimulante de la tiroides), vitamina B₁₂, ácido fólico, y una neuroimagen, ya sea una tomografía axial computarizada (TAC) simple o una resonancia magnética cerebral (RMC; Hogan DB *et al.*, 2001). Los grupos de expertos prefieren la RMC, sobre la TAC como parte inicial del estudio, dado que los componentes vasculares asociados, no se suelen observar en la TAC y generalmente se termina solicitando las dos imágenes. El VDRL no es un examen que en las guías de la *American Academy of Neurology* se considere como estrictamente necesario a no ser que existan antecedentes de sífilis, o que el paciente tenga riesgo para adquirir la enfermedad (Knopmann *et al.*, 2001; confirmado febrero, 2008).

Las pruebas opcionales sólo se solicitan en caso de sospechar o querer descartar enfermedades menos frecuentes. Son la prueba del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), punción lumbar para estudio de la hidrocefalia de presión normal o neuroinfecciones, niveles séricos de metales o de fármacos, y gases arteriales, entre otras.

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU), la tomografía por emisión de positrones (TEP), las medidas volumétricas de RM o TAC, no están recomendadas en las guías de la *American Academy of Neurology* como estudios de rutina para el diagnóstico de demencia (American Academy of Neurology, 2008).

La valoración neuropsicológica es fundamental para completar un estudio adecuado de pacientes con demencia, pero por desgracia no siempre está disponible este recurso. Por este motivo, los médicos deben estar capacitados para realizar un buen examen neurológico y mental, evaluando la memoria, el lenguaje, el reconocimiento y las funciones ejecutivas.

En el cuadro 4-5 se presenta un resumen de cómo estudiar las demencias.

DÉFICIT COGNITIVO MÍNIMO

En la medida en que la población mundial está envejeciendo (Sloane *et al.*, 2002) y que las expectativas de vida van en aumento, es claro que las enfermedades neurodegenerativas se incrementarán. En particular, las entidades que afectan las funciones mentales superiores, producen una gran preocupación dada la alta carga afectiva y social que estas enfermedades conllevan.

De acuerdo al CIE 10 (Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud) la demencia es un síndrome debido a una enfer-

medad del cerebro, por lo general de naturaleza crónica o progresiva, en la cual se afectan diversas funciones corticales superiores incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, el lenguaje y el juicio. Esta afección altera el funcionamiento diario del sujeto, pero no compromete el estado de conciencia. Estas alteraciones cognitivas se acompañan con frecuencia de cambios emocionales, del comportamiento social y en la motivación.

Múltiples esfuerzos se han encaminado a la búsqueda de un estado incipiente de demencia y éstos han originado el concepto de déficit cognitivo mínimo (DCM). Existe gran controversia acerca del sustrato anatomopatológico del DCM; y para la mayoría de los autores, esta entidad, es un estado transicional entre los cambios cognitivos relacionados con el envejecimiento y un estado muy temprano de demencia. La descripción inicial del DCM (Reisberg *et al.*, 1982) ha tenido algunas variaciones en el tiempo y los criterios originales fueron hechos esencialmente para describir sujetos quienes probablemente desarrollarán EA. Sin embargo, en la actualidad los criterios para el diagnóstico del DCM engloban múltiples alteraciones (amnésicas y no amnésicas), lo cual permite predecir diferentes evoluciones de la enfermedad (Winblad *et al.*, 2004).

La epidemiología del DCM varía según los criterios utilizados para su diagnóstico. De acuerdo a los criterios actuales, la prevalencia del DCM en la población sin demencia, mayor de 65 años, oscila entre 12 y 18% (Bennett *et al.*, 2002). Según las últimas recomendaciones, el diagnóstico de DCM se hace a partir de los criterios originales, más los ampliados en Estocolmo en la Conferencia Internacional del 2003 (cuadro 4-6 y figura 4-1).

Teniendo en cuenta estos criterios, es fundamental que el médico a quien se le consulta por alguna queja en las funciones cognitivas, tenga la capacidad de valorar en primera instancia si esta alteración es cierta. Por tanto, es de gran importancia que un informante corrobore el relato del paciente. Posteriormente, se debe valorar si la función cognitiva general es compatible o no con una demencia, si la funcionalidad general ha sido afectada y si según la historia los síntomas son progresivos. Para lograr estos objetivos se cuenta con la historia clínica, el examen general, el examen mental, pruebas neurocognitivas y otros auxiliares de laboratorio e imagenología que el médico considere pertinentes. Una vez se haya hecho el diagnóstico de DCM, éste debe categorizarse de acuerdo al compromiso o no de la memoria, considerando cuatro subtipos de DCM: amnésico monodominio, amnésico multidominio, no amnésico monodominio y no amnésico multidominio.

Cuadro 4-5. Pruebas complementarias para el estudio de las demencias

Estudios solicitados para el estudio de todas las demencias

Vitamina B₁₂
TSH (T₃ y T₄)
Tomografía axial computarizada
Ácido fólico
Serología
Resonancia magnética cerebral

Estudios solicitados para el estudio de algunas demencias específicas

Prueba de ELISA para VIH
Gases arteriales
Punción lumbar
Niveles séricos de tóxicos o fármacos

Estudios solicitados para casos especiales o investigación

SPECT
Biopsia cerebral
PET

Cuadro 4-6. Criterios originales DCM

Queja de memoria, preferiblemente confirmada por un informante
Alteración mnésica de acuerdo al grupo de edad y de escolaridad
Función cognitiva general conservada
Actividades de la vida diaria indemnes
Ausencia de demencia

(Petersen *et al.*, 1999).

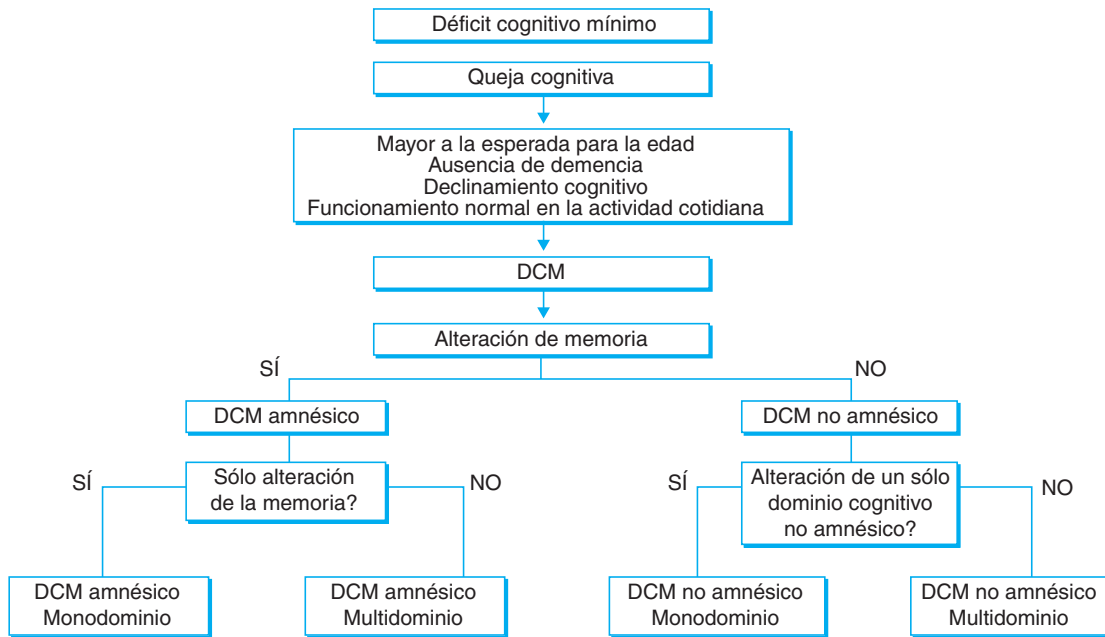


Figura 4-1. Algoritmo para el diagnóstico del déficit cognitivo mínimo. (Petersen, 2004).

El objeto de esta clasificación es poder inferir la posible evolución en el tiempo a un compromiso demencial particular, tal y como lo señala Petersen en el cuadro 4-7.

El curso clínico del DCM puede variar de acuerdo a su etiología. Se señala como la depresión, el déficit cognitivo producido por medicaciones o abuso de sustancias, así como algunas alteraciones metabólicas, pueden ser causas reversibles de esta condición. Otras etiologías como las encefalopatías postraumáticas, las alteraciones cerebrovasculares y las enfermedades sistémicas, eventualmente cursan con DCM estable en el tiempo (Winblad *et al.*, 2004); mientras que en otros casos, como se señala en el cuadro 4-2, pueden evolucionar hacia demencia. Debido al curso clínico tan variable de esta entidad, la *American Academy of Neurology* establece que los pacientes con DCM deben ser vigilados para establecer deterioro progresivo cognitivo, funcional, o ambos, que sugiera una demencia (Petersen *et al.*, 2001).

	Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica
DCM amnésico	Enfermedad de Alzheimer		Depresión
DCM multidominio amnésico	Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Depresión
DCM multidominio no amnésico	Demencia por cuerpos de Lewy	Demencia vascular	
DCM de un sólo dominio no amnésico	Demencia frontotemporal Demencia por cuerpos de Lewy		

(Petersen, 2001).

Los subtipos del DCM pueden evolucionar a alguna demencia en particular; sin embargo, ha sido difícil establecer la tasa de evolución para cada uno de ellos debido a la disparidad de los criterios diagnósticos en los diferentes estudios. A pesar de esto, puede aceptarse que en particular para el DCM amnésico, la tasa de evolución a EA oscila entre 10 y 15% por año (Petersen *et al.*, 1999). Este dato es significativamente llamativo, ya que en la población general la tasa de conversión a este tipo de demencia oscila entre 1 y 2% por año.

Dada la evolución del DCM amnésico a EA, algunos estudios han señalado ciertos factores que podrían predecir esta conversión, de acuerdo a lo expresado en el cuadro 4-8.

Se vienen realizando diversas investigaciones para demostrar la eficacia del tratamiento farmacológico en el DCM teniendo en cuenta la mejoría de los síntomas y la demora en la evolución a demencia. Se han realizado múltiples estudios con sustancias como el donepezilo, rivastigmina, galantamina, antiinflamatorios, vitamina E, entre otras tratando de determinar su eficacia; sin embargo, hasta la fecha ninguno ha mostrado una respuesta satisfactoria contundente, por lo cual la *Food and Drug Administration* (FDA) de EUA indica que hasta el momento no existe tratamiento actual disponible para el DCM. Pese a esto, es frecuente observar a algunos médicos tratando a pacientes con déficit cognitivo mínimo con anticolinérgicos, basándose en pequeños estudios que han mostrado algún beneficio.

En relación con el tratamiento no farmacológico existe evidencia, y por ende se debe recomendar el uso, de intervenciones de rehabilitación neurocognitiva, que producen una mejoría sintomática funcional/cognitiva en adultos mayores sin demencia (Ball *et al.*, 2002). Se

Cuadro 4-8. Déficit cognitivo mínimo

Factores predictores	Comentario
Disfunción olfatoria	<ul style="list-style-type: none"> • La identificación de dificultades en la percepción de olores en personas mayores sin alteración cognitiva predice la aparición de DCM (Wilson R <i>et al.</i>, 2007) • La disfunción olfativa puede ser una manifestación temprana de EA (Wilson R <i>et al.</i>, 200) y por ende su aparición en DCM puede predecir la evolución a demencia
Síntomas neuropsiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas depresivos en el DCM pueden considerarse como predictores de EA; por otro lado los síntomas de ansiedad están más relacionados con una respuesta emocional a las primeras fases del déficit cognitivo (Palmer K <i>et al.</i>, 2007)
Alteraciones cognitivas	<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con mayor compromiso mnésico es de esperarse una progresión más rápida a demencia • En las pruebas de memoria verbal el no beneficio de la clave semántica para el recuerdo predice una progresión rápida (Dubois B <i>et al.</i>, 2004)
Apolipoproteína E4	<ul style="list-style-type: none"> • En el DCM amnésico la presencia de ApoE4 es un factor de riesgo para una progresión rápida a EA (Aggarwal NT <i>et al.</i>, 2005; Petersen RC <i>et al.</i>, 2005) sin embargo su estudio no se recomienda en la práctica clínica cotidiana
Neuroimágenes	<ul style="list-style-type: none"> • La atrofia en el lóbulo temporal medial/ formación hipocámpica, el bajo volumen cerebral total y la dilatación ventricular pueden predecir la progresión de DCM a EA (van de Pol <i>et al.</i>, 2007; Jack CR <i>et al.</i>, 1999; Jack CR <i>et al.</i>, 2005) • En los pacientes con DCM y con patrón de EA en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (hipometabolismo temporo-parietal), se predice progresión a EA (Drzezga <i>et al.</i>, 2005) • Las técnicas de imágenes moleculares para identificar cambios patológicos <i>in vivo</i> predicen la progresión a EA; actualmente se están usando dos marcadores; uno es el componente Pittsburgh B (identifica depósitos de amiloide fibrilar) y el otro es el FDDNP (identifica elementos neuríticos en las placas seniles y en los ovillos neurofibrilares; Klunk <i>et al.</i>, 2004; Small <i>et al.</i>, 2006)
Líquido cefalorraquídeo	<ul style="list-style-type: none"> • Bajos niveles de beta amiloide y altos de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo pueden predecir la evolución de DCM a EA (Hansson <i>et al.</i>, 2006)

Futuras investigaciones podrán aportar datos más contundentes acerca de la evolución del DCM y de las posibles modalidades que puedan ser usadas para su tratamiento. Por ahora, lo más importante es hacer el diagnóstico basándose en los criterios actuales y realizar un seguimiento para observar si hay o no evolución hacia un cuadro demencial.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El aumento en la expectativa de vida y el acelerado envejecimiento poblacional, características inherentes al siglo XXI, se acompañan de múltiples fenómenos, destacando entre ellos la mayor incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas. La enfermedad de Alzheimer (EA) es un buen ejemplo, llegando a ser catalogada como una verdadera epidemia (Bari M, 1999). Es así como todos aquellos profesionales que tienen contacto con pacientes ancianos, deben estar capacitados, no sólo para diagnosticarla, sino para tratarla integralmente.

Lo más destacado en los dos últimos decenios, es quizá lo referente a la fisiopatología, lo cual se ha traducido en la apertura de opciones terapéuticas presentes. Los componentes y la formación de las placas de amiloide y de los ovillos neurofibrilares, son el soporte de esta realidad (Mattson MP, 2004).

Definición y criterios diagnósticos

Las demencias en general se definen como un síndrome adquirido, de origen orgánico, en un paciente sin compromiso del estado de conciencia y que ocasiona múltiples alteraciones cognitivas (incluyendo la memoria), las cuales llevan a incapacidad funcional, laboral o social (American Psychiatric Association, 2000). El síndrome se caracteriza por la sumatoria de síntomas y signos, que en el caso particular de la EA, le llevarán a un deterioro progresivo, paulatino e irreversible (McKahn G *et al.*, 1984). Sin embargo, en la actual era farmacológica, se podría añadir que este deterioro progresivo e irreversible es modificable, al menos temporalmente, con medicamentos. La alteración de la funcionalidad es inherente a la propia enfermedad; y en el transcurso de la misma, aparecerán en un alto porcentaje los trastornos del afecto, del ánimo, del comportamiento o de la conducta.

El diagnóstico adecuado de la EA dependerá en gran parte de la elaboración de una buena historia clínica, dirigida al paciente y a su familia. Debe iniciarse con un adecuado estudio clínico, que bien dirigido, puede tener una certeza diagnóstica de 90%, sabiendo que existen variables fundamentales como la edad, el sexo e incluso el nivel educativo (Gao S, 1998).

A nivel internacional, los criterios diagnósticos establecidos por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders* y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS/ADRDA; Tierney

sugiere también estimular en estos pacientes a la realización de actividades intelectuales, físicas, sociales y familiares, además de conseguir un apoyo psicológico para el paciente y su familia.

MC *et al.*, 1988) y aquellos definidos por la *American Psychiatric Association* en el DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 2000), son los que más aceptación han tenido y a la vez los que permiten compartir un lenguaje universal cuando se refiere al diagnóstico de la EA.

La EA probable (según los criterios del NINCDS/ADRDA) o la demencia tipo Alzheimer (según el DSM-IV), se basan en una descripción clínica, con énfasis en el examen mental y apoyada por estudios paraclínicos, de los cuales ninguno es patognomónico.

Para confirmar el diagnóstico de EA, se requiere de un estudio anatomopatológico, conjuntamente con los datos clínicos. En el cuadro 4-9 se resumen los criterios diagnósticos.

Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

La prevalencia de una enfermedad representa el número de pacientes que sufren de ésta en un momento dado. Cuando se busca esta variable epidemiológica, deben tenerse en cuenta los criterios diagnósticos. Estos crite-

rios se dificultan en el estudio de la EA *in vivo*, pues son variables "blandas", es decir, que no corresponden a un valor numérico o exacto, como ocurre en otras entidades clínicas como la diabetes o la hipertensión. Por tanto, existen diferencias importantes en algunos estudios respecto a las cifras de prevalencia. Esta situación se puede explicar por aplicación de metodologías diversas, criterios diagnósticos distintos o por auténticas diferencias geográficas o poblacionales en cuanto a exposición a factores de riesgo o susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, algo consistente a través de todos los estudios, es la dependencia de la edad y la duplicación consistente de la prevalencia cada cinco años después de los 65 años (Jorm AF, 1998). Las cifras están comprendidas en un rango de 1% entre los 50 y 65 años, de 4.6 a 15.8% en mayores de 65, y de 29.8 a 50% entre los mayores de 85 años de edad (Bachman DL *et al.*, 1992).

Fisiopatología

La muerte neuronal es la mayor evidencia en la explicación de la causa de la EA. Son muchas las hipótesis que se han presentado para explicar su etiología; no obstante, los avances más destacados y actualizados se relacionan con aspectos moleculares. Las alteraciones bioquímicas y de tipo estructural se traducen en depósitos proteínicos insolubles de tipo amiloide (placas seniles) o en forma de ovillos neurofibrilares en el tejido cerebral (Coria-Balanzat F, 2006).

La proteína β -amiloide ($A\beta$) es una sustancia peptídica de 39 a 43 aminoácidos, que se deriva del clivaje, ruptura o proteólisis de la proteína precursora del β -amiloide (PPA β). Esta proteína precursora consta de 770 aminoácidos y es codificada en el brazo corto del cromosoma 21 (Ertekin-Taner N, 2007). La $A\beta$ suele manifestarse de dos maneras: en forma de placas amiloides o seniles en el parénquima cerebral (figura 4-2) o en la pared vascular de las arterias corticales de pequeño y mediano calibre, llamada "amiloidosis vascular" (Ertekin-Taner N, 2007).

Cuadro 4-9. Elementos básicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Desarrollo de múltiples alteraciones cognitivas manifestadas por:

1. Alteración de la memoria (tanto en la habilidad para aprender nueva información como para evocar información previamente aprendida)
2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - a) Afasia (alteración del lenguaje)
 - b) Apraxia (alteración de la habilidad para realizar comportamientos motores apropiados, en presencia de una función motora intacta)
 - c) Agnosia (fallas en reconocimiento de objetos, con una función sensorial intacta)
 - d) Alteración en las funciones ejecutivas (planeación, organización, secuenciación, abstracción, entre otras)

Elementos complementarios para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Se debe realizar una evaluación clínica, documentada por medio de exámenes mentales como el Examen Mental Mínimo (Minimental) y confirmada con pruebas neuropsicológicas

Ausencia de alteración de la conciencia

Ausencia de trastornos sistémicos o neuropatología cerebral que pueda explicar la presencia de los déficit progresivos de memoria y de otras funciones cognitivas

Los déficit anteriores causan perturbación significativa del funcionamiento social u ocupacional, lo cual implica un declive del funcionamiento previo

Deterioro en las actividades de la vida cotidiana y patrones de comportamiento alterados

Curso lineal de progresión de la enfermedad

Síntomas asociados con depresión, insomnio, inconsciencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, ataques emocionales o físicos, trastornos sexuales y pérdida de peso

Otras anormalidades neurológicas en algunos pacientes, especialmente en un estado avanzado de la enfermedad e incluyendo signos motores tales como tono muscular aumentado, mioclonías o trastornos de la marcha

Pueden darse convulsiones en un estado avanzado de la enfermedad

Tomografía cerebral normal para la edad

Nota: Se habla de enfermedad de Alzheimer definitiva, cuando hay evidencia histopatológica

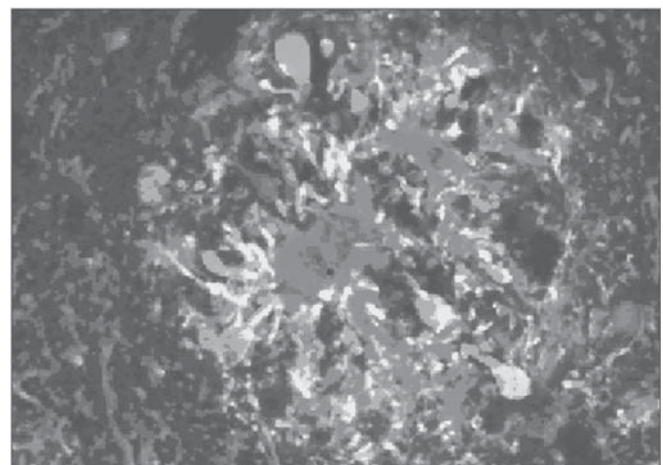


Figura 4-2. Proteína β -amiloide.

El paso de PPA β a A β se describe hoy día por dos vías, la amiloidogénica y la no amiloidogénica, teniendo implicaciones diferentes cada una de ellas. En ambas vías intervienen al menos tres enzimas, las α , β y β -secretasas (Pallas M, 2006). La α tiene varias isoformas y llega por diferentes caminos a fosforilar el amiloide. La β -secretasa es una de las más estudiadas y también se codifica en el cromosoma 21. Se localiza en la membrana celular y se suele llamar β ASE (sitio β de la división del APP). La β -secretasa forma de igual manera parte importante en la formación de las placas amiloides y es una de las más estudiadas en el área de la nueva terapéutica antiamiloides. Se ha descrito una clara relación con la genética de la EA, en especial con las presenilinas 1 y 2 de los cromosomas 14 y 1, respectivamente (Ertekin-Taner N, 2007).

Los ovillos neurofibrilares, figura 4-3, se forman a partir de proteínas asociadas a los microtúbulos (proteína tau) y este depósito ocasiona la muerte neuronal por su actividad tóxica. La característica primordial de estas proteínas es su ubicación en forma de parejas helicoidales de filamentos, luego de una hiperfosforilación. Uno de los hallazgos más relevantes es su codificación genética en el brazo largo del cromosoma 17 (Ertekin-Taner N, 2007). Existen 6 isoformas de la proteína tau, que al fosforilarse anormalmente de manera insoluble forman los microtúbulos ya descritos.

Genética en la EA

Aunque se sabe que tan sólo 10% de los pacientes con EA podrían tener un origen genético, sus principales aportes radican justamente en la explicación fisiopatológica de la misma. Son muchos los cromosomas que están comprometidos, pero tan sólo tres lo hacen de una manera mendeliana o autosómica dominante: el 1, el 14 y el 21 (Ertekin-Taner N, 2007). El primero de ellos fue descrito en el año 1987 (St George-Hyslop PH, 1987) y se relacionó inicialmente con los hallazgos de la anatomía patológica del cerebro de los pacientes con síndrome de Down que superaban el cuarto decenio de la vida (Masters CL *et al.*, 1985). Su edad de inicio es cercana a los 60 años, se codifica por el gen *APP* (proteína precursora del amiloide) y su posibilidad de expresarse, o penetrancia, es casi completa. El cromosoma 14 representa

más de 50% de los casos hereditarios de la forma autosómica dominante y está codificado por el gen de la presenilina 1 (Sherrington R *et al.*, 1995). Su penetrancia es casi completa y se caracteriza por ser presenil, con edad de inicio desde los 30 años. En Colombia se ha descrito la familia más extensa en una región de Antioquia con la mutación E280A (Lopera F *et al.*, 1997). Finalmente, el cromosoma 1 se ha descrito en la migración de familias del Volga alemán hacia Rusia y EUA. Lo codifica el gen de la presenilina 2 y al igual que los anteriores, su penetrancia es casi completa con una edad de inicio presenil a los 40 años (Li J *et al.*, 1995).

Otro gran número de cromosomas que modifican la posibilidad de tener EA se ha denominado "de susceptibilidad". El gen más conocido es el de la apolipoproteína E o ApoE, el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 19, y cuya molécula tiene como función principal transportar colesterol. Presenta cinco isoformas, de las cuales la de mayor riesgo para generar EA es la ApoE-4. Se sugiere que ésta duplica el riesgo de padecer la enfermedad (Corder EH *et al.*, 1993), aunque esta cifra se podría modificar dependiendo de su forma de aparición familiar tardía o esporádica, y la presencia de 1 o 2 alelos. No se conoce exactamente el mecanismo, pero sus consecuencias en la fisiopatología son el aumento de amiloide en el tejido cerebral sin relación a los ovillos neurofibrilares (Watson D *et al.*, 2005). Realizando secuenciaciones genómicas, un mayor número de genes de susceptibilidad se han descrito en los cromosomas 14, 3, 10 y 12, entre otros (Bartzokis G *et al.*, 2004).

Manifestaciones clínicas

La alteración más representativa está relacionada con la memoria y suele ser el principal motivo de consulta. Se define como la capacidad de los organismos vivos de adquirir, retener y utilizar las informaciones y los conocimientos. Hoy día se sabe que la memoria no es una función homogénea, sino un complejo de sistemas y subsistemas que interactúan, pero que difieren en cuanto al tipo de información almacenada, al tipo de procesamiento o ambos (Budson AE y Price BH, 2005). La memoria a corto plazo tiene la función de permitir un mantenimiento limitado, temporal y relativamente pasivo de la información, antes de llegar a ser parte de la memoria a largo plazo. La memoria de trabajo se refiere a un sistema de capacidad limitada, destinado al mantenimiento temporal y a la manipulación de la información durante la realización de una serie de tareas mentales, de razonamiento y de comprensión.

En relación a la memoria a largo plazo, se han propuesto múltiples explicaciones. Una de ellas es la presencia de dos sistemas de memoria: uno declarativo y uno procedimental. En el fraccionamiento de la memoria propuesto por los investigadores, la memoria declarativa incluye la memoria episódica y la memoria semántica. La memoria episódica constituye el conjunto de recuerdos ligados a espacio y tiempo (dónde y cuándo sucedieron los hechos) y particularmente se refiere a una memoria

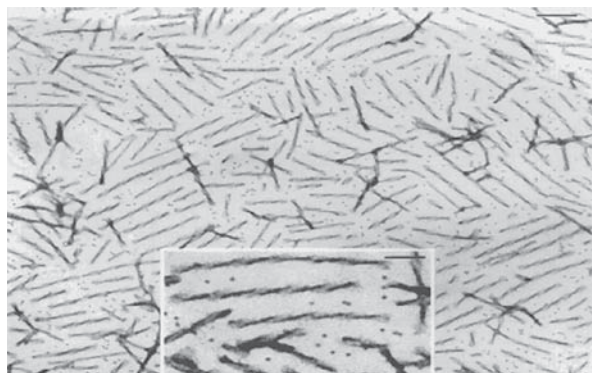


Figura 4-3. Ovillos neurofibrilares.

autobiográfica. La EA suele comprometer inicialmente este tipo de memoria. La de tipo semántico constituye la memoria acerca de los conocimientos generales, de las palabras y los conceptos. Una diferencia importante entre estos tipos de memoria es el hecho de que la conciencia que denota el recuerdo episódico (recuerdo), es muy distinta del conocimiento como tal. La memoria procedimental es la memoria acerca del saber hacer, más que del saber qué. Otra disociación actual en la literatura es entre memoria implícita y memoria explícita. La memoria explícita incluye la memoria episódica y la memoria semántica (aquella que se mide con las pruebas tradicionales de aprendizaje de palabras). Todas estas tareas requieren una búsqueda activa, deliberada y consciente de los contenidos de la memoria. La memoria implícita es una memoria inferida a partir de las modificaciones del comportamiento como consecuencia de una experiencia, sin necesidad de conciencia o recuerdo de la situación de aprendizaje, y es el tipo de memoria más conservado en las demencias (Salmon DP y Filoteo JV, 2007). En el cuadro 4-10 se resumen los principales tipos de memoria.

Los otros aspectos que se deben tener en cuenta en la evaluación de los pacientes con demencia son el lenguaje (afasias), la incapacidad de reconocer objetos (agnosias) o las alteraciones en la coordinación o ejecución de tareas (apraxias). Todas estas funciones pueden estar alteradas. Otras ejecutivas como la planeación, secuenciación, abstracción y juicio, así como el raciocinio pueden también estar comprometidas.

Alteraciones del comportamiento

Los trastornos del comportamiento asociados a una EA, suelen ser la causa más importante de fatiga del cuidador, y la calidad de vida del paciente y de quienes le rodean (Smith M y Buckwalter K, 2005). No siempre tienen relación con el grado de déficit cognitivo y superan lo que se espera para la duración y gravedad de la enfermedad. Estas alteraciones pueden ser debidas a causas físicas, psicológicas, ambientales o sociales y cuando se reconocen, podrían ser eliminadas, modificadas y en algunos casos prevenidas. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con las demencias frontotemporales, en donde este síntoma es el eje cardinal de su sintomatología (Carlson DL *et al.*, 1995; Aarsland D *et al.*, 2005).

Tratamiento

Terapéutica no farmacológica

Los tratamientos no farmacológicos para el tratamiento de las demencias deben implementarse en todos los pacientes y comprometer en este objetivo a los familiares y a los cuidadores. La evaluación individual realizada por todo el equipo y en especial por terapia ocupacional, dará la pauta principal de este tipo de medidas que buscan mejorar la calidad de vida de todos ellos. En estos casos, la herramienta de trabajo más importante es la capacitación del familiar o del personal responsable del cuidado. Como resultado de este proceso se deducen conductas dirigidas y modificaciones del medio ambiente, como evitar las barreras arquitectónicas, adecuación de los baños, iluminación adecuada, la prevención de accidentes en la cocina, entre otras.

Existen intervenciones no farmacológicas estructuradas y dirigidas por profesionales que han mostrado ser útiles en este tipo de tratamiento (Institute of Physicians Postgraduate Press, 2006). La medición de la efectividad de estas intervenciones se dificulta por el mismo diseño de éstas, pero estudios abiertos no comparativos pueden ayudar a medir estos resultados (Warner J y Butler R, 1999). El Hospital Día es una de las alternativas más adecuadas para las intervenciones en grupo y ha sido uno de los programas prioritarios desarrollados en las clínicas de memoria. Entre otros objetivos, se busca mantener y recuperar algunas actividades de la vida diaria (AVD), orientadas hacia aquellas actividades que determinan su independencia o su autocuidado. En el cuadro 4-11, se resumen algunas de las técnicas más utilizadas en el tratamiento de los pacientes con demencia.

Tratamiento farmacológico sintomático

El solo hecho de tratar las enfermedades asociadas mejora la situación general del paciente con EA. La hipertensión arterial, la enfermedad de Parkinson, la diabetes mellitus, las enfermedades osteoarticulares y las dislipidemias, entre otras, suelen ser las enfermedades crónicas que con mayor frecuencia se asocian o se relacionan con las demencias en general y la EA en particular (Rosendorff C *et al.*, 2007). Se ha comprobado que la diabetes aumenta los riesgos de enfermedad de Alzheimer y es tan así que algunos clasifican la enfermedad de Alzheimer asociada a diabetes como una diabetes tipo III. Los procesos infecciosos y las reanudaciones de las enfermedades concomitantes suelen cursar con un deterioro de su

Cuadro 4-10. Clasificación de los diferentes tipos de memoria

Memoria a corto plazo	Memoria de trabajo	
Memoria a largo plazo	Declarativa o explícita	Episódica
		Semántica
	No declarativa o implícita	Procedimental
		Facilitación
		Condicionamiento clásico

Cuadro 4-11. Terapias no farmacológicas en los pacientes con demencia

Adaptación del ambiente
Musicoterapia
Danzas
Masajes/fisioterapia
Técnicas de reorientación a la realidad
Reminiscencias
Aromaterapia
Estimulación sensorial

situación basal y suelen ser un signo de alarma para detectar estas alteraciones, en su mayor parte tratables y reversibles. De particular importancia son las infecciones del tracto urinario y de las vías respiratorias, las cuales a su vez pueden precipitar síntomas no cognitivos como el delirio. Este tipo de tratamiento tiene como prioridad intervenir sobre manifestaciones o síntomas que presentan los pacientes con demencia, diferentes a la memoria. Aspectos como trastornos del afecto, cambios comportamentales, psicóticos, delirio, alucinaciones, deambulaciones, trastornos del sueño, desinhibición sexual, entre otros, pueden ser parte de estas manifestaciones no cognitivas. Aunque 90% de los pacientes con demencias pueden manifestarlas en algún momento del curso de la enfermedad, se asocian con mayor frecuencia a demencias frontotemporales o vasculares. El tratar estas situaciones clínicas mejora indudablemente la calidad de vida del paciente y la de su familia, y disminuye el riesgo de institucionalización.

Los pacientes con demencia pueden presentar trastornos del afecto y depresión en forma simultánea con su enfermedad y, en algunos casos, ser la causa de las alteraciones cognitivas, situación clínica que se ha denominado pseudodemencia depresiva desde hace ya más de 45 años (Kiloh L, 1961). Independiente de una u otra situación clínica se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico con antidepresivos (Meyers BS, 1998). Si bien es cierto que la selección del medicamento depende de múltiples factores (económicos, disponibilidad del fármaco, comorbilidad, entre otros), se recomienda utilizar los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina por tener menos efectos secundarios en los ancianos con demencia (Reynolds CF, 1996).

Las alteraciones del sueño, en especial la inversión del ciclo sueño-vigilia, son frecuentes en los pacientes con demencia y un motivo de consulta habitual. Por tanto, siempre se debe realizar una cuidadosa evaluación, pues en algunos casos es más un problema de sobrecarga para el cuidador que una verdadera patología del enfermo, y esto llevaría a una posible iatrogenia por uso inadecuado de fármacos. Se deben buscar los factores asociados a estos trastornos e intentar modificarlos con medidas no farmacológicas, llamadas higiene del sueño (Mishima K *et al.*, 1994). Cuando no es posible mejorar el trastorno del sueño con las medidas no farmacológicas, se puede recurrir a la utilización de un medicamento, teniendo en cuenta sus diversos efectos secundarios. Existen varias posibilidades farmacológicas y su selección depende de la gravedad del padecimiento y de la situación clínica que se presente. El uso de benzodiazepinas es cuestionado para esta indicación, principalmente las de vida media larga. Los inductores del sueño no benzodiazepínicos parecen tener una mejor aplicación, al igual que el hidrato de cloral (Cano C *et al.*, 2001). Es importante anotar que los pacientes con cuadros de demencia pueden presentar apneas del sueño por lo cual también debe tenerse en cuenta este diagnóstico.

Trastornos del comportamiento

No es raro, al igual que en otras alteraciones del compor-

tamiento de los pacientes con demencia, encontrar trastornos de la conducta como agresividad, agitación, alucinaciones o delirio. En todos los casos es imperativo descartar un componente orgánico desencadenante. Se han reportado infecciones, alteraciones metabólicas y, en general, cualquier proceso patológico en la fase aguda (Schneider LS *et al.*, 2006).

Si el paciente está agitado, se recomienda utilizar medicamentos específicos, recordando sus efectos secundarios (Schneider LS *et al.*, 2006). Los llamados neurolépticos atípicos hoy día tienen una clara indicación en los pacientes con demencia y trastornos del comportamiento (Tariot PN *et al.*, 2006); los más utilizados son la risperidona, la olanzapina y la quetiapina y con menor evidencia, pero con buenos resultados, el aripiprazol (Schneider LS *et al.*, 2006; Tariot PN *et al.*, 2006).

Tratamiento farmacológico específico

No obstante, aunque esta entidad clínica es incurable, algunos pacientes se benefician de las nuevas sustancias, tales como los inhibidores de la colinesterasa y los estabilizadores del glutamato.

Una de las dificultades que se tiene en la investigación de pacientes con EA es que no existe un patrón de oro para su diagnóstico *in vivo* y es así como se debe llegar a éste por los criterios clínicos ya referidos antes, descartando otras entidades que puedan producir demencia. Deben destacarse los avances en la identidad de las enfermedades dependientes de la proteína tau, definidas como taupatías, y que a corto plazo tendrán medicamentos específicos para su tratamiento, pues a la fecha sólo se realizan aproximaciones terapéuticas sintomáticas (Mattson MP, 2004). Para todos los estudios que van dirigidos a la investigación farmacológica, se deben aplicar los instrumentos recomendados por la FDA, que miden múltiples aspectos cognitivos, comportamentales, capacidad funcional dirigida a las AVD y sobrecarga del cuidador (Reisberg B *et al.*, 1982; Stern Y *et al.*, 1990). Esta medida pretende unificar conceptos y de alguna manera poder comparar los resultados obtenidos por cada una de las sustancias investigadas. Es por ello que hoy día se tienen unas "reglas del juego" bien establecidas para este tipo de estudios farmacológicos.

La decisión de iniciar el tratamiento específico se debe tomar en forma concertada con la familia y, de ser posible, con el paciente, dado que en un importante número de casos los seguros médicos o la seguridad social no los cubren, y es la familia y el paciente quienes deben asumir los costos. Se debe analizar una serie de factores entre los cuales se destacan los aspectos sociofamiliares y las patologías o enfermedades asociadas, ya que los nuevos fármacos dan lugar a interacciones medicamentosas. Se han estudiado múltiples medicamentos dirigidos al tratamiento específico, pero son pocos los que han tenido resultados alentadores, es decir, que mejoren algunos síntomas o detengan la evolución de la enfermedad en un periodo determinado, mínimo de seis meses.

- **Inhibidores de la colinesterasa:** es indudable que los

inhibidores de la colinesterasa son los medicamentos de mayor éxito en el tratamiento de la EA (Takeda A *et al.*, 2006). Quedó claramente demostrada la eficacia del donepezilo, la galantamina y la rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en un metaanálisis avalado por el *National Institute of Clinical Evidence* (NICE) de EUA. Las diferencias de los estudios comparativos (cabeza a cabeza) no han demostrado diferencias fundamentales entre los tres medicamentos, cuando se comparan con los instrumentos estandarizados para tal fin, incluyendo el propio Minimental, en tratamientos a seis meses. Sin embargo, parecen existir diferencias entre ellos, aunque son pocos los estudios que los comparan entre sí. Todos estos medicamentos de segunda generación suelen ser bien tolerados aunque en cada caso se recomienda su titulación, es decir, iniciar con dosis bajas e ir aumentándola según tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel del tracto gastrointestinal, tales como náuseas, vómito o diarrea (Takeda A *et al.*, 2006).

El clorhidrato de tacrina (Farlow M *et al.*, 1992) fue el primer inhibidor de colinesterasa en obtener la aprobación de la FDA, pero ha sido desplazado por nuevas sustancias con menos efectos secundarios. En la actualidad y, tal como se comentó al inicio, se cuenta con tres inhibidores de la colinesterasa de segunda generación que surgieron como una buena alternativa ante la problemática de los efectos secundarios.

El donepezilo (Rogers SL y Friedhoff LT, 1996) fue el segundo medicamento en el mercado. Tiene una vida media de 70 h, permitiendo al paciente una toma diaria del medicamento. Un estudio doble ciego multicéntrico mundial incluyó cerca de 2 000 pacientes y mostró mejoría tanto cognitiva como funcional (Greenberg SM *et al.*, 2000). Su efecto a largo plazo, mayor de dos años, es más efectivo si se compara con el grupo control. Los nuevos estudios de este medicamento se han dirigido hacia los pacientes con componente vascular asociado o con demencia vascular (Malouf R y Birks J, 2004). La FDA lo ha aprobado recientemente en el tratamiento de la EA grave, basándose principalmente en un estudio de 249 pacientes muy ancianos en este estadio de la enfermedad, cuyo beneficio fue bien documentado (Marder K, 2006). Una de las recientes evidencias se dirige hacia el tratamiento a largo plazo, incluyendo pacientes con EA grave (Winblad B *et al.*, 2006; Campanozzi MD *et al.*, 2007). En este estudio a tres años se incluyeron 286 pacientes y al final hubo una clara diferencia a favor de los tratados. No obstante, se presentaron efectos secundarios en un gran número de ellos. El mismo autor publica, en el mismo año, un estudio con resultados alentadores en una gran cantidad de pacientes, con la particularidad de ser muy ancianos (Winblad B *et al.*, 2006), en promedio de 85 años, y también con demencia grave (Mini mental de 6.2).

Hoy día es claro que los beneficios de la intervención farmacológica no sólo van dirigidos a la esfera cognitiva, sino al área comportamental. En un estudio controlado, doble ciego y aleatorio que incluyó 240 pacientes

con EA grave y trastornos del comportamiento (Cumings JL *et al.*, 2006), en 62% de ellos se redujo al menos en 30%, el puntaje de la escala del inventario comportamental, denominado en la literatura como el NPI.

La rivastigmina es un inhibidor seudoirreversible de la acetilcolinesterasa y el único que inhibe la butirilcolinesterasa. Tiene una acción selectiva en la corteza cerebral y el hipocampo con un metabolismo que es independiente del citocromo P450. La rivastigmina fue investigada en EUA en el marco de un amplio estudio multicéntrico, doble ciego, controlado contra placebo, de dosis máxima tolerada, y posteriormente en un estudio multicéntrico sobre 3 300 pacientes, que permitió evaluar su seguridad y eficacia a 2 dosis de 1 a 4 mg/día y de 6 a 12 mg/día comparada con placebo (Rösler M *et al.*, 1999). Al igual que ocurrió con el donepezilo, hay estudios que se han dirigido a demostrar su efectividad a largo plazo, en periodos de más de dos años (Grossberg G *et al.*, 2004). Una de las particularidades de la rivastigmina es que ha incursionado en el tratamiento de otras demencias diferentes a la EA y muy especialmente en el tratamiento de las demencias subcorticales tales como la demencia por cuerpos de Lewy (Simard M y van Reekum R, 2004) y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (Emre M *et al.*, 2004; Wesnes KA *et al.*, 2005). En este último estudio se incluyen otros elementos de análisis a los seis meses de intervención, tales como la atención o la velocidad del procesamiento en 487 pacientes con enfermedad de Parkinson más demencia. En otro estudio reciente se demuestra los beneficios a un año en este grupo de pacientes (Poewe W *et al.*, 2006).

Uno de los aspectos más esperados de la rivastigmina es conocer la real aplicación del medicamento en forma de parches transdérmicos de liberación sostenida. En una presentación oral durante el Décimo Congreso Internacional de la Enfermedad de Alzheimer en Madrid en el año 2006, y recientemente publicado en las memorias (Winblad B, Cummings J *et al.*, 2007), se mostró una buena eficacia y tolerabilidad en más de 1 000 pacientes aleatorios en un estudio multicéntrico europeo.

La galantamina es el más reciente de los medicamentos aceptados por la FDA para el tratamiento específico de la EA. Tiene como característica farmacológica diferencial que no sólo inhibe la colinesterasa, sino que también actúa sobre receptores nicotínicos a nivel cerebral, hecho conocido desde las primeras fases de la investigación (Pereira EF *et al.*, 1993). Se destaca respecto a su mecanismo de acción una modulación alostérica sobre los receptores, es decir, que el medicamento puede unirse a un receptor diferente al nicotínico y realizar; sin embargo, una acción nicotínica en un receptor no predestinado para ello (Maelicke A *et al.*, 1997). Un metaanálisis publicado en el 2005 (Loy C y Schneider L, 2005) muestra, en más de 3 000 pacientes, efectos positivos y uniformes con dosis mayores a 8 mg/día. Uno de los campos terapéuticos más estudiados por este medicamento, se centra en el tratamiento de la EA con componente vascular asociado (McKeith

I, 2002), aunque también existe evidencia de los otros medicamentos en el tratamiento de la demencia vascular (Erkinjuntti T *et al.*, 2002).

En resumen, los tres medicamentos han demostrado ser seguros y eficaces; sin embargo, la enfermedad continúa evolucionando a pesar del tratamiento (Doody RS *et al.*, 2001). También es importante anotar, que pueden mejorar algunos aspectos del comportamiento. Los efectos secundarios, tal como se reseñó, son especialmente en el tracto gastrointestinal (náuseas, vómito y diarrea) y su prevalencia es dependiente de la dosis (Ritchie CW *et al.*, 2004; Takeda A *et al.*, 2006).

- **Estabilizador del glutamato (memantina):** una de las líneas más recientemente aceptadas y aprobadas para el tratamiento específico de la EA es la relacionada con nuevos medicamentos que actúan sobre otros neurotransmisores como es el caso del glutamato y la sustancia memantina. Este medicamento, recientemente aceptado por la FDA, ha mostrado ser igualmente efectivo en el tratamiento de las demencias y en particular de la EA en estadios moderados a agudos, cumpliendo con los mismos criterios de rigurosidad que han sido utilizados para los inhibidores de la colinesterasa (Winblad B y Poritis N, 1999; Orgogozo JM *et al.*, 2002). Un estudio básico fue el de Reisberg en el 2003 (Reisberg B, 2003), pues mostró una mejoría significativa en la funcionalidad de los pacientes con demencia moderada y aguda. En un metaanálisis reciente (McShane R *et al.*, 2006) se revisó la eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con EA, demencia vascular y mixta, incluyendo estudios no publicados y de propiedad de la industria farmacéutica. Los resultados mostraron cómo existía un beneficio en los estadios moderados a agudos, tanto de la EA como de las demencias vasculares. En estadios leves los beneficios son referidos como marginales. En una publicación reciente (Peskind ER *et al.*, 2006) se mostró en 400 sujetos, una aceptable eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con EA leve y moderada.
- **Tratamientos basados en otras hipótesis fisiopatológicas:** existen muchas otras líneas de enfoques terapéuticos como los antioxidantes, antiinflamatorios, neuropeptidos, estabilizadores de membrana, entre otros, pero los resultados aún deben esperar, siendo algunos de ellos desalentadores.

Los radicales libres son productos intermediarios del metabolismo oxidativo, son altamente reactivos con las proteínas y los lípidos, y son potencialmente capaces de alterar las membranas celulares y los tejidos. El mecanismo de acción del ginkgo biloba podría ser mediado por acciones antioxidantes o antiplaquetarias. Un estudio controlado realizado en sujetos con EA o demencia vascular mostró una mejoría leve sobre algunas pruebas cognitivas y mejorías más significativas en el desempeño de las AVD y del comportamiento social, mas no evidenció efecto sobre las evaluaciones cónicas globales (Le Bars PL *et al.*, 1997). Cabe anotar que el estudio tuvo una alta tasa de abandono. Un estudio controlado ha mostrado una efectividad modesta de una dosis diaria de 2 000 unidades de tocoferol

(vitamina E), pero este efecto desaparecía asociando selegilina (Sano M *et al.*, 1997). Existen muchas dudas en cuanto a la indicación de los antioxidantes en el tratamiento de la EA. Las guías basadas en la evidencia de la *American Academy of Neurology* le dan a la vitamina E el beneficio de demorar el deterioro clínico de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Doody *et al.*, 2001).

El tratamiento antiamiloides es ya una realidad. Tal como se ha discutido antes, el péptido β -amiloides se relaciona con la formación de la placa de amiloide y con la mutación de su proteína precursora. Las mutaciones de las presenilinas 1 y 2 comparten un componente del complejo de la γ -secretasa. De igual manera, el alelo E4 de la ApoE, también tiene un papel importante en la formación del A β . En una reciente e interesante publicación (Siemers ER *et al.*, 2006) se mostró, cómo un inhibidor funcional de la γ -secretasa, el dihidrato LY450139, tenía beneficios parciales en 70 pacientes con EA leve a moderada al tener una buena tolerabilidad y al disminuir el amiloide A42 en el LCR. En otro estudio de fase II (Aisen OS *et al.*, 2006) en 58 pacientes con EA leve a moderada, se evaluó con el ácido 3-amino-1 propanol sulfónico (3APS) la seguridad, tolerabilidad y efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia en forma aleatoria y contra placebo. El 3APS pasó la barrera hematoencefálica y redujo los niveles del amiloide en LCR.

La prevención primaria por inmunización es sin duda alguna el objetivo terapéutico ideal y parece que podría estar saliendo de la ciencia ficción y entrando en la realidad terapéutica a mediano plazo (Schenk D *et al.*, 1999). Existió una gran frustración con los resultados presentados con la vacuna en voluntarios sanos quienes presentaron meningitis aséptica y por tal motivo se paró el estudio, pero los nuevos estudios con otros modelos de vacuna han sido igualmente alentadores (Takeshi Tabira y Hideo Hara, 2004).

En una reciente actualización científica de marzo de 2007, llevada a cabo durante la Octava Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson, se presentaron novedosas investigaciones enfocadas en otras vías. En el caso de la acetilcolina hay reportes de nuevas intervenciones a nivel de butiril colinesterasa, los receptores nicotínicos (Targacept) y los muscarínicos. Existen múltiples estudios en diferentes fases, los cuales buscan mayor eficacia y seguridad. A nivel de la cascada neurodegenerativa (disminución de la proteína precursora del β -amiloides o APP) es donde más esfuerzos de investigación se están realizando. Se busca básicamente el bloqueo de la β -secretasa, la γ -secretasa y en general de sustancias inhibitorias de la APP, incluso por estimulación de la vía no amiloidogénica de la α -secretasa, por ejemplo por neuropeptidos. Una de las vías más interesantes es la relacionada con el cerebrolisin, sustancia antioxidante y neurotrófica, que además parece tener efectos sobre el factor de crecimiento neural. Aunque su mecanismo de acción no está claramente definido, se conoce que reduce los depósitos de amiloide por regulación en la de-

gradación de la β -secretasa o por modulación en la expresión, mutación o procesamiento de la APP. Recientemente se publicó el primer estudio controlado en 280 pacientes con EA (Álvarez XA *et al.*, 2006). Los resultados podrían ser alentadores, pero aún falta información. Otras vías no han sido tan afortunadas.

Finalmente es importante destacar que existen claras indicaciones de tratar todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes, pues su intervención modifica la incidencia de la EA (Vogel T *et al.*, 2006). Esta particularidad demuestra aún más que la intervención específica se ve claramente modificada cuando se considera la comorbilidad de los pacientes, entre muchos otros factores que definen las intervenciones integrales.

DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular se define como el deterioro de las funciones mentales superiores debido a la ocurrencia de uno o varios infartos cerebrales. Se ha estimado que la enfermedad cerebrovascular es la segunda causa de mortalidad en las sociedades occidentales, y la principal causa de discapacidad permanente. Adicionalmente se ha establecido que después de la EA la demencia vascular es la segunda causa más común de demencia y que su prevalencia es mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, algunos estudios neuropatológicos recientes sugieren que la demencia vascular puede ser una entidad tan común como la EA y que la presencia de demencia mixta se hace cada vez más común en la población adulta mayor (Schneider *et al.*, 2007). Los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de esta enfermedad son la edad, la hipertensión arterial, la fibrilación auricular, las enfermedades coronarias, el cigarrillo y la diabetes mellitus (Figing *et al.*, 2005).

Según los criterios utilizados por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos e Infartos y por la Asociación Internacional para la Investigación y la Enseñanza en Neurociencias (NINDS-AIREN, por sus siglas en inglés y francés respectivamente), para diagnosticar demencia vascular se requiere de la presencia de demencia, definida como un déficit cognitivo el cual interfiere en las actividades de la vida cotidiana y la presencia de ECV. Adicionalmente, los criterios NINDS-AIREN sugieren la presencia de signos focales como hemiparesia, parálisis facial central, signo de Babinski, déficit sensitivo, hemianopsia y disartria (Staekenborg *et al.*, 2008).

Las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad cerebrovascular (ECV) varían de acuerdo a la localización de las lesiones, algunas de ellas pueden sugerir áreas de compromiso focal, multifocal o difuso. Dentro del cuadro cognitivo de la demencia vascular se pueden observar alteraciones de la memoria, sobre todo en los procesos de codificación y evocación de la información; no obstante, es importante resaltar que la utilización de las

claves mnésicas mejora el desempeño en la recuperación de la información aprendida (Twamley *et al.*, 2004). Algunas clasificaciones del déficit cognitivo vascular lo definen de la siguiente forma (Erkinjuntii, 2000):

1. Déficit cognitivo vascular (DCV) posenfermedad cerebrovascular (ECV), categoría que incluye los infartos estratégicos, la variedad multiinfartos y el DCV asociado con hemorragia caracterizado por su estrecha relación con un evento vascular agudo.
2. Déficit cognitivo vascular subcortical.

DÉFICIT COGNITIVO VASCULAR POSENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Infarto estratégico

Se refiere a los infartos en zonas elocuentes del encéfalo como el tálamo, el núcleo caudado, la rodilla de la cápsula interna y el hipocampo. Se caracteriza por un cambio abrupto de la función cognitiva o de la conducta, dependiendo de la topografía de la lesión. Las lesiones talámicas bilaterales cursan con lentificación del pensamiento, apatía y, al menos en sus etapas iniciales, con defectos en la atención y combinaciones variables de agnosia, afasia y apraxia. Las lesiones hipocampales, también bilaterales, cursan con trastornos mnésicos. En todos los casos otras lesiones vasculares "silentes" están a menudo presentes y la adjudicación de todas las manifestaciones clínicas a una sola lesión es difícil.

DCV multiinfartos

Mejor definido como DCV cortical, se caracteriza por ataques isquémicos transitorios (AIT), infartos cerebrales, o ambos, en estrecha relación temporal con la instalación del déficit cognitivo. Las imágenes, en especial la RM cerebral, demuestran además de los infartos corticales, lesiones isquémicas subcorticales coexistentes en la mayor parte de los casos. Su perfil clínico es tan variado, como variadas son las combinaciones de las lesiones corticales y subcorticales que pueden darse en la enfermedad aterotrombótica y lacunar, o en la enfermedad cardioembólica.

DCV asociado con hemorragias cerebrales

Las hemorragias intracerebrales comprometen las funciones cognitivas de manera difusa y en mayor medida que la esperada por su sola localización topográfica. Los síndromes clínicos iniciales corresponden bien con su localización pero dan paso con el tiempo a defectos atencionales y en las funciones ejecutivas. Es bien conocido cómo los aneurismas de la arteria comunicante anterior pueden originar disfunción frontal bilateral con características de demencia, del mismo modo que la hemorragia subaracnoidea puede causar hidrocefalia, una bien reconocida forma de déficit cognitivo tratable. La angiopatía amiloide es otra forma de asociación estrecha entre el

deterioro funcional cerebral difuso y la hemorragia cerebral. Es motivo de gran interés la coexistencia de microhemorragias y microangiopatía como predictores de DCV (Won Seo S, 2007).

DÉFICIT COGNITIVO VASCULAR SUBCORTICAL

Si bien cada una de las formas de DCV posECV están bien establecidas, muchas veces su patogénesis y su potencial preventivo son los propios de la ECV y se basan en los mismos principios de control de factores de riesgo y medicamentos antiplaquetarios, además del tratamiento en la etapa aguda destinada a reducir el daño inmediato para prevenir el deterioro futuro. Por ello esta categoría reviste el mayor interés y ha concitado la mayor cantidad de propuestas de criterios diagnósticos (Inzitari, 2000). El sustrato patológico es la enfermedad lacunar cerebral y las lesiones isquémicas de la sustancia blanca (microangiopatía), caracterizada por desmielinización y pérdida axonal, reducción oligodendrocitaria y reemplazo matricial por astrocitos. La enfermedad de Binswanger y el estado lacunar podrían estar incluidas bajo esta categoría. Los pacientes con DCV subcortical suelen tener antecedentes de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad isquémica del miocardio, hábito de fumar, e historia de AIT o infarto cerebral "silente". Su comienzo suele ser insidioso y lentamente progresivo, o en algunos casos, escalonado o por crisis. Clínicamente se manifiesta por alteraciones motoras de tipo subcortical, cambios en la esfera afectiva y déficit cognitivo propio de la afección de los circuitos prefrontales-subcorticales alterando las habilidades de planificación, organización, abstracción, flexibilidad cognitiva, entre otras.

Evaluación

La evaluación debe iniciar por la elaboración de la historia clínica, la cual debe ser asistida y corroborada por familiares, cuidadores, o ambos, seguida por la exploración física, la evaluación formal de los procesos cognitivos y los hallazgos imagenológicos. En la exploración física y el examen neurológico los elementos focales de inicio súbito propios de la ECV son un indicio necesario, pero no suficiente, para las formas de DCV posECV (Roman, 1993). Los signos focales contribuyen a la diferenciación entre EA y DCV (Ferro, 1998). El deterioro en la sensibilidad profunda, la limitación en la mirada vertical y la bradicinesia, son frecuentes en el adulto mayor con envejecimiento normal y en consecuencia, deben ser juzgados con cautela si se sospecha DCV, en particular, cuando pueden ser atribuidos al deterioro de otros órganos (articular, visual y otros). Contrario a lo que se cree, los reflejos primitivos son menos frecuentes en los ancianos normales, las anomalías en la marcha, de la fuerza de los miembros superiores, la ausencia de reflejos osteotendinosos, los cambios en el tono muscular y el signo de Romberg son más frecuentes, y por tanto, tienen mayor valor diagnóstico, (Kaye JA, 1994). El examen neurovascular entendido como auscultación del cuello, fundoscopia,

determinación de la presión arterial en ambos miembros superiores, la palpación de los pulsos periféricos y la auscultación cardíaca, no puede ser sustituido.

Los pacientes con DCV subcortical suelen presentar bradipsiquia, signos de extrapiramidalismo (rigidez, hipocinesia), signos piramidales bilaterales, marcha a pequeños pasos, reflejos osteotendinosos exaltados y reflejo maseterino positivo. Hay signos de alteración en el equilibrio, tendencia a caer, aumento en la frecuencia urinaria diurna y nocturna, algún grado de incontinencia urinaria, disartria y disfagia. Existen además signos tempranos de índole conductual o emocional que incluyen depresión y cambios en la personalidad. Los neurólogos identifican a menudo esta combinación de síntomas como un síndrome subcortical o frontosubcortical.

La localización y extensión de los infartos actúan como sustrato para el DCV posECV y éstos a su vez dependen de diversos mecanismos: oclusión de grandes arterias intracraneales o extracraneales, embolismo arterio-arterial o daño por hipoperfusión o "hemodinámico" (infartos de territorio límite), como los más comunes. La aterosclerosis es la forma más común de lesión de grandes vasos cerebrales y quizá la que con mayor frecuencia se correlaciona con DCV posECV. Otras arteriopatías cuentan e incluyen la disección arterial, la displasia fibromuscular, las arteritis, principalmente la arteritis temporal y quizá las arteritis inflamatorias. Pero sin duda el mayor interés radica en la microangiopatía, sustrato patológico de la leucoaraiosis, ahora mensurable en los estudios estándar de RM. La degeneración vascular es un hallazgo uniforme de los cerebros con enfermedad difusa de la sustancia blanca o leucoaraiosis, y ésta ocurre con frecuencia en las regiones periventriculares. Los cambios vasculares descritos se correlacionan también con infartos lacunares (Leifer, 1990).

En la actualidad, es aceptada la hipótesis de que las lesiones de la sustancia blanca (LSB) representan una forma de enfermedad cerebrovascular. Esta afirmación se sustenta en que la frecuencia de LSB es mayor en pacientes con factores de riesgo vasculares (hipertensión arterial y diabetes) que en los controles. Las zonas límite entre la circulación superficial y la profunda son vulnerables a la isquemia, viéndose afectados los oligodendrocitos y axones mielinizados (Pantoni, 1996). Las áreas de LSB o leucoaraiosis son consideradas como una forma de isquemia incompleta. El concepto de isquemia incompleta inicialmente propuesto por Brun y Englund por su analogía con los datos patológicos en las zonas límite de un infarto, presupone que existe un daño selectivo limitado a algunas células o componentes celulares que respeta los restantes y que obedece a un grado de hipoperfusión menor al necesario para producir la pérdida de todos los componentes celulares del área afectada. Las consecuencias funcionales de esas lesiones parecen demostradas por evidencia tanto directa como indirecta: la última sustentada en el hipometabolismo de las áreas corticales adyacentes a las LSB, representando disrupción de las conexiones axonales zonales (Herholtz, 1990). La primera, la evidencia "directa" de la importancia funcional de las LSB, proviene de la experiencia acu-

mulada en estudios neuropsicológicos de correlación, que muestran rendimiento reducido en individuos con LSB, en los dominios cognitivos previamente discutidos (Yilioski R, 1993; Muñoz-Collazos M, 2006).

Prevención

Se ha demostrado que el tratamiento de la hipertensión arterial leve disminuye la incidencia de demencia (Skoog, 1998). La prevención secundaria para DCV posECV es paralela a la eficacia de la prevención de ECV como se mencionó y no merece discusión adicional en este contexto. La prevención mediante las mismas estrategias en DCV subcortical exige en cambio otras consideraciones. Hay alguna evidencia relativa sobre el beneficio (entendido como control en la evolución del déficit cognitivo) con el tratamiento prudente de la hipertensión arterial, el cese del hábito de fumar, y el uso de ácido acetilsalicílico y otros agentes antiagregantes plaquetarios. El control de la hiperhomocisteinemia no parece determinante a este respecto. Mención especial merecen al estatinas, dada su creciente efectividad en la reducción de la isquemia cerebral aguda y su aparente efecto sobre la supresión en la evolución del déficit cognitivo, a veces en forma independiente al control de los niveles sanguíneos de lípidos (Callahan, 2001).

Tratamiento

A la fecha existe evidencia moderada para recomendar el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y con antagonistas de los receptores de NMDA en la demencia vascular. El donepezilo y la galantamina tienen los mejores resultados en cuanto a efectividad y tolerancia (Kavirajan *et al.*, 2007; Demaerschalk *et al.*, 2007).

DEMENCIAS SUBCORTICALES

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) se tratará más a fondo en el capítulo de movimientos anormales, aquí se expondrán algunas generalidades y sobre todo aspectos relacionados con los cambios cognitivos y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad está caracterizada por bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. Puede presentar una historia larga de cambios cognitivos leves antes de desarrollarse un cuadro de demencia, éstos pueden afectar al paciente en su vida laboral y social, e inclusive pueden detectarse en una evaluación neuropsicológica.

La demencia de la EP puede presentarse entre 10 y 60% de los pacientes con EP; ésta puede clasificarse como una demencia fronto-subcortical y en ese sentido se caracteriza por: disminución en la velocidad de procesamiento mental, déficit de atención, déficit ejecutivo, problemas mnésicos (en la evocación), cambios neuropsiquiátricos (apatía y depresión) y en general ausencia de afasia, apraxia y agnosia (Bonelli y Cummings, 2008).

En estadios tardíos de la enfermedad, los pacientes pueden presentar compromiso del lenguaje observándose disminución en el volumen del habla, disartria, aprosodia y micrografía. Las habilidades visoespaciales y la integración visual pueden comprometerse inclusive más en la enfermedad de Parkinson que en la enfermedad de Alzheimer. La identificación de rostros y la capacidad de pintar figuras se dificulta.

El paciente con enfermedad de Parkinson es susceptible a la depresión, a la ansiedad y a los trastornos del sueño, principalmente apnea de sueño en estadios agudos de la enfermedad.

La depresión en el contexto de la EP puede presentarse hasta en 50% de los pacientes (Tandberg *et al.*, 1996); aunque el reporte de su prevalencia ha sido variable, es el síntoma neurocomportamental más frecuente y se observa además en una cantidad variada de trastornos del movimiento.

La depresión en la enfermedad de Parkinson se asocia a alteraciones cognitivas, incremento en la discapacidad, alteración en la calidad de vida, mayor carga para el cuidador y aumento de los síntomas psicóticos (Weintraub, Stern, 2005; Voon, Lang, 2004) lo cual hace que su diagnóstico, tratamiento y seguimiento sean de vital importancia. En general se considera que la depresión en la EP está subdiagnosticada debido a que algunos síntomas como la fatiga y el insomnio se atribuyen casi siempre a la propia EP más que a la depresión *per se* (Weintraub *et al.*, 2003); además dado que la gran mayoría de estos pacientes cumplen criterios para depresión menor (45.5%) y sólo un pequeño porcentaje (5.1%) presentan depresión mayor, el reconocimiento de los síntomas se hace más difícil, lo cual lleva a que muchos pacientes con depresión y EP no sean referidos al psiquiatra ni sean tratados con antidepressivos (Tandberg *et al.*, 1996; Ravina *et al.*, 2007).

Las anomalías estructurales y funcionales de la EP y los cambios monoaminérgicos resultantes, muestran una similitud con las anomalías implicadas en los desórdenes depresivos primarios. Estas alteraciones podrían explicar la relación bidireccional entre estos dos desórdenes en la cual los pacientes con EP tienen mayor riesgo de desarrollar depresión y de haber experimentado síntomas depresivos antes del inicio de la enfermedad (Leentgens *et al.*, 2003; Schuurman *et al.*, 2002). Tanto en pacientes con depresión primaria como en los que presentan depresión y EP se han observado alteraciones en la corteza prefrontal medial y un hipometabolismo en el asa cortical frontal gangliobasal talámica (Remy *et al.*, 2005; Ring *et al.*, 1994); también se observa con frecuencia menor tamaño en el núcleo caudado, el putamen y el tálamo (Linsaby *et al.*, 1993).

Los hallazgos de necropsia han mostrado además que los pacientes con depresión y EP comparados con aquellos con EP sin depresión, tienen una mayor pérdida neuronal del área tegmental ventral (alteración de las monoaminas); por esta razón, muchos autores consideran que los pacientes con depresión y EP tienen un mayor compromiso desde el punto de vista de lo grave de la patología (Kuzis *et al.*, 1997). Algunos investigado-

res sugieren que la pérdida de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral no causa depresión de manera directa, sino que produce un déficit serotoninérgico indirecto al facilitar una disminución de células del rafe que producen serotonina.

La demencia en EP se describió inicialmente en pacientes con parálisis supranuclear progresiva y en la enfermedad de Huntington. En las demencias subcorticales vale la pena distinguir entre las funciones fundamentales y las instrumentales. Las funciones fundamentales se encargan de la activación de los procesos corticales e incluyen la atención, el alertamiento, la motivación y el humor. Las funciones instrumentales por su parte son más específicas y están constituidas por la memoria, el lenguaje, las praxias y la percepción. El sistema subcortical lo constituyen la sustancia reticular ascendente, los núcleos a nivel del tallo con actividad de neurotransmisores, la región frontal basal, el sistema límbico y los núcleos de la base. Las funciones instrumentales como se mencionó antes están manejadas por la neocorteza (Filley CM, 1996).

Desde el punto de vista patológico la demencia en la EP también puede considerarse como una de las enfermedades por cuerpos de Lewy con demencia (α -sinucleopatías; Galvin *et al.*, 2001; Dickson, 2001); éstas a su vez, pueden dividirse en:

1. Demencia de la EP: sus hallazgos fundamentales son la pérdida neuronal, la gliosis de la sustancia negra y la presencia de cuerpos de Lewy (Hughes *et al.*, 1993).
Tres hipótesis se han planteado acerca de cómo la EP evoluciona a demencia:
 - a) La demencia es causada por EA concomitante. La patología de los pacientes con EP y demencia muestra una carga mayor de ovillos neurofibrilares y placas seniles en comparación con los pacientes con EP sin demencia (Boller *et al.*, 1980).
 - b) La demencia es producida por la presencia de cuerpos de Lewy subcorticales en la sustancia negra, el área tegmental ventral, el *locus ceruleus* y el núcleo de Meynert (Zweig *et al.*, 1993; Whitehouse *et al.*, 1983).
 - c) La demencia es producida por la diseminación de cuerpos de Lewy desde el tallo encefálico hasta áreas corticales superiores (McKeith *et al.*, 1996).
2. Demencia por cuerpos de Lewy: se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy límbicos y neocorticales (McKeith *et al.*, 1996).
3. Variante de cuerpos de Lewy de la EA: es descrita por algunos autores como un estado clínico consistente en hallazgos típicos de la EA y posterior desarrollo de parkinsonismo y alucinaciones. Patológicamente se observan placas seniles, ovillos neurofibrilares y cuerpos de Lewy neocorticales y límbicos (Hansen *et al.*, 1990).

Factores de riesgo para desarrollar demencia en la EP

Con excepción de la avanzada edad al inicio de la EP y la presencia de la ApoE4, los estudios han mostrado

inconsistencia en los factores de riesgo (Huang *et al.*, 2004; Tison *et al.*, 1995; Aarsland *et al.*, 1996); sin embargo, puede considerarse que la duración de la enfermedad, la gravedad del déficit motor (acinesia), la facies hipomímica, el bajo nivel educativo y social, el género masculino y la presencia de depresión podrían aumentar la aparición de demencia en la EP.

Diagnóstico

Los criterios propuestos en el DSM-IV pueden ser utilizados para el diagnóstico de la demencia en la EP. No obstante, estos criterios se refieren más a síntomas corticales y por esta razón únicamente sirven para detectar estadios tardíos de demencia subcortical.

Dado este panorama el diagnóstico debe hacerse con base en el perfil neurocognitivo subcortical y los datos de la historia clínica.

Tratamiento

La base del tratamiento de la EP es la levodopa, la cual ha demostrado tener un impacto positivo en las funciones dependientes del lóbulo frontal en pacientes con demencia asociada a EP (Owen *et al.*, 1992).

Los inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y más recientemente la galantamina, tienen un efecto modesto en la mejoría de la cognición y teóricamente podrían ser más efectivos que en la EA, ya que en la demencia de la EP están relativamente preservados los receptores colinérgicos muscarínicos posinápticos (Aarsland *et al.*, 2002). Existe también alguna modesta evidencia acerca del uso de los reguladores del glutamato en el manejo de la demencia en la EP.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY (DCL)

La DCL ocupa el segundo lugar dentro de las demencias degenerativas (10 a 15%). La primera descripción de depósitos anormales de proteínas como cuerpos de Lewy fue realizada por Fritz Heinrich Lewy en 1912; la demencia por cuerpos de Lewy fue descrita sólo hasta 1989 (Perry *et al.*, 1989); en 1990, Hansen y colaboradores propusieron el nombre "variante cuerpos de Lewy de la EA" (Hansen *et al.*, 1990) y en el 2000, se sugirió llamarla "enfermedad por cuerpos de Lewy difusos" (Kosaka, 2000).

Esta demencia de tipo subcortical se caracteriza por déficit cognitivo previo o simultáneo a la aparición de signos parkinsonianos, comienza generalmente después de los 60 años y es más común en mujeres (McKeith *et al.*, 1996). El parkinsonismo es simétrico y el temblor al reposo suele ser poco común. Los pacientes presentan fluctuaciones en el estado de alerta, en la función cognitiva y en las habilidades de la vida cotidiana; estas oscilaciones pueden ocurrir en minutos o días, y se observan en 80% de los casos. Las alucinaciones visuales son bien estructuradas y pueden empezar precozmente en la evolución de la enfermedad, se presentan en 40 a 75% de los casos (McKeith *et al.*, 1996).

Hay cuatro hechos que sugieren la presencia de DCL (Del Ser *et al.*, 2001):

1. Inicio agudo o subagudo.
2. Parkinsonismo temprano.
3. Alucinaciones tempranas.
4. Incontinencia urinaria temprana.

El diagnóstico de DCL es más probable si el paciente informa caídas a repetición, mareos, pérdida breves de conciencia, de ilusiones, o sensibilidad a los antipsicóticos. La RM cerebral muestra atrofia cortical, pero la atrofia de hipocampo es menor que la observada en la EA. La TEP y la TCEFU muestran hipometabolismo temporo-parietooccipital (McKeith *et al.*, 2007). El registro polisomnográfico muestra un aumento electromiográfico del tono y trastornos de la conducta del sueño MOR o movimientos periódicos de las piernas (Boeve, Silber y Ferman, 2004). En el cuadro 4-12 se listan las principales características de la DCL.

Etiología y patogénesis en DCL

Los cuerpos de Lewy están compuestos de α -sinucleína, ubiquitina, neurofilamentos proteínicos y α β crystallin.

Cuadro 4-12. Características clínicas de la demencia por cuerpos de Lewy

Alteración cognitiva

- Olvidadizo (la memoria de evocación más alterada que la de reconocimiento)
- Apatía
- Enlentecimiento psicomotor
- Alteración de la atención
- Alteraciones visoespaciales
- Características de demencia subcortical
- Riesgo incrementado de delirio

Características neuropsiquiátricas

- Alucinaciones
- Delusiones
- Descontrol conductual
- Agitación
- Agresión
- Vagabundeo nocturno
- Desinhibición
- Depresión
- Labilidad emocional
- Afecto pseudobulbar
- Ansiedad
- Trastorno obsesivo/compulsivo

Disfunción motora

- Características extrapiramidales, acinesia rígida simétrica, temblor postural y cinético es común

Trastornos del sueño

- Trastorno de la conducta MOR del sueño
- Insomnio
- Síndrome de piernas inquietas
- Movimientos periódicos de las piernas
- Excesiva somnolencia diurna

Disfunción autonómica

- Hipotensión ortostática
- Pobre regulación de la sudoración
- Temperatura corporal mal regulada

(Chaudry, 2004).

Khachaturian encontró en una serie de necropsias de individuos con demencia que la segunda patología más común después de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares eran los cuerpos de Lewy corticales y subcorticales. La agregación de α -sinucleína formando estructuras fibrilares es una vía común en la formación de cuerpos de Lewy (Baba *et al.*, 1998). El término de enfermedad por cuerpos de Lewy difusos ha sido reservado para pacientes con cuerpos de Lewy en tallo y en corteza pero con una cantidad insuficiente de placas seniles para cumplir los criterios de EA. En la DCL y la demencia de la EP, la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es la patología más relevante. La mejor manera de observar los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy es con métodos de coloración por inmunohistoquímica usando anticuerpos contra α -sinucleína (Gomez-Tortosa *et al.*, 2000). La coocurrencia de cuerpos de Lewy neocorticales y lesiones de la EA empeora el grado de alteración cognitiva; sin embargo, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy con francas alucinaciones e ilusiones tienen menos densidad de ovillos neurofibrilares que los pacientes con EA (Ballard *et al.*, 2004). La densidad de los cuerpos de Lewy no difiere entre los pacientes con EP y demencia, y los pacientes con DCL, pero los pacientes con alucinaciones tienen significativamente más cuerpos de Lewy en los lóbulos temporales (Harding, Broe y Halliday, 2002).

La frecuencia de alelos ApoE4, factor de riesgo para la EA, es más alta en pacientes con EP y demencia que en pacientes con EP sin demencia, y es más alta en DCLD asociada a patología de EA que en la DCL pura (Singleton *et al.*, 2002). Se han reportado muy pocos grupos familiares con demencia por cuerpos de Lewy (Tsuang *et al.*, 2002) y no se ha encontrado mutaciones del gen de la α -sinucleína en esta familias.

Epidemiología

En series grandes de necropsias se han encontrado cuerpos de Lewy en 15 a 25% de los adultos mayores con demencia (Kalra, Bergeron y Lang, 1996). La supervivencia en la DCLD es similar a la de la EA de 2 a 12 años.

Tratamiento

El tratamiento de la DCL incluye tratamiento al paciente, educación al cuidador, e intervención en el medio físico y social. Los neurolépticos como el haloperidol pueden empeorar el parkinsonismo y pueden producir un marcado deterioro en el paciente con DCL. Por ende, se deben preferir los neurolépticos atípicos. La clozapina es un antipsicótico atípico con alta afinidad por los receptores D4 y baja afinidad por los receptores D1 y D2; es efectivo para controlar los síntomas psicóticos con mínimo empeoramiento de la función motora (Factor *et al.*, 1994). La olanzapina tiene un perfil farmacológico similar con la ventaja de no requerir vigilancia hematológica. La quetiapina no tiene actividad anticolinérgica, siendo también una excelente opción. Los inhibidores de acetilcolinesterasa pueden ser útiles para mejorar las fluctuaciones cog-

nitivas, la apatía y las alucinaciones sin empeoramiento de los síntomas motores (Fabbrini *et al.*, 2002). Para los trastornos de conducta del sueño MOR se puede usar bajas dosis de clonazepam (0.25 mg a 0.5 mg al acostarse) y para la disfunción autonómica, como la hipotensión ortostática, se puede usar fluocortisona.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, autosómica dominante que también produce una forma de demencia subcortical. Los signos clínicos de la enfermedad aparecen usualmente en la edad adulta (edad media, 37 años) y 100% de los pacientes experimenta cambios cognitivos, los cuales preceden las alteraciones motoras en aproximadamente dos años; estos cambios son progresivos y evolucionan a demencia.

Clásicamente se describe la EH con la tríada de corea, demencia y trastornos psiquiátricos; a pesar de que la corea y las otras manifestaciones motoras de la EH alteran significativamente la calidad de vida, los cambios cognitivos y psiquiátricos son en gran parte causantes del deterioro progresivo del paciente.

Fisiopatología

El gen causante de la EH fue identificado en 1993 por G. Gusella *et al.*; está localizado en el brazo corto del cromosoma 4 y se conoce como *HD*. La enfermedad se presenta cuando en este gen hay una expansión anómala de las bases citosina, adenina y guanina (CAG; entre 36 y 121 repeticiones; The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Este gen codifica una proteína llamada huntingtina de la cual no se conoce su función normal; sin embargo, se sabe que cuando hay la expansión anómala de CAG, la huntingtina ocasiona una degeneración de las neuronas en el estriado. Las características clínicas de las alteraciones motoras serán tratadas en profundidad en el capítulo de movimientos anormales, por tanto, a continuación se hará referencia a las alteraciones cognitivo-comportamentales.

Alteraciones neurocognitivas en EH

Las alteraciones cognitivas se presentan con mayor grado de severidad si la enfermedad afecta al paciente de manera temprana. En términos generales la apariencia del paciente es de mayor edad a la cronológica, está despierto, orientado, con pobre contacto visual y en fases iniciales su afecto es apropiado. A medida que los cambios cognitivos se presentan el paciente tiene alteraciones ejecutivas, en la memoria, en las habilidades visoespaciales y en el lenguaje.

La atención y la concentración son los primeros signos de déficit cognitivo en la EH (Nehl *et al.*, 2004). Las alteraciones mnésicas son prominentes y de aparición temprana en la enfermedad (Wilson *et al.*, 1987) e involucran la memoria reciente más que la remota. Estos

datos se explican por dificultades en la codificación de la memoria lo cual produce un déficit de almacenamiento y por consiguiente problemas en la evocación. Existe controversia acerca de si las claves mnésicas mejoran la evocación de la información verbal, dado que se han encontrado algunas inconsistencias entre las pruebas que miden la misma habilidad, como por ejemplo en el *California Verbal Learning Test* y el *Hopkins Verbal Learning Test*.

La EH se presenta con un perfil de disfunción ejecutiva propio de las demencias subcorticales, observándose dificultades en la organización y planeación, en la abstracción, en la flexibilidad cognitiva, en el juicio, en el razonamiento, en la secuenciación y alteración en la regulación del comportamiento.

La reducción en la fluidez verbal es un signo temprano de déficit cognitivo (Huber S, Paulson G, 1987), aunque la estructura del lenguaje tiende a estar preservada hasta estadios tardíos y en general es muy raro que el paciente desarrolle afasia. Los mecanismos de producción del lenguaje están alterados y aproximadamente 50% de los pacientes desarrollan disartria y disprosodia (Gordon W, Illes J, 1987). A medida que evolucionan los síntomas motores hay pérdida del control muscular lo cual lleva a una comunicación verbal ininteligible.

Las alteraciones visoespaciales pueden aparecer antes de que la corea sea evidente (Josiasen R *et al.*, 1983), y se objetiviza en pruebas como la copia de la Figura Compleja de Rey y la subprueba de bloques del WAIS-R.

Las alteraciones neuropsiquiátricas y neurocomportamentales son una fuente importante de estrés y de pérdida de la calidad de vida tanto en los pacientes con EH como en sus cuidadores. Dentro de estas alteraciones se ha observado que la depresión se presenta desde 38 a 50%, la manía e hipomanía en 10% (Folstein *et al.*, 1987), la esquizofrenia con síntomas alucinatorios entre 4 y 18%, 8% tienen ideación suicida y 12% hipersexualidad (Di Maio L *et al.*, 1993; Watt D, Sellar A, 1993). Además se ha evidenciado la presencia de otros síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, labilidad emocional, irritabilidad, rasgos obsesivo-compulsivos y rigidez cognitiva (Cummings J, 1986; Leroi I, Michalon M, 1998). Con relación a los síntomas psicóticos el más común es la paranoia, algunos estados confusionales, semejan cuadros esquizofrénicos (Shiwach R, Norbury C, 1994).

DEMENCIA ASOCIADA A ENFERMEDAD POR PRIONES

Un grupo de enfermedades, conocido como encefalopatías espongiiformes, son las causantes del depósito de proteína priónica patológica en el tejido cerebral ocasionando daño grave al SNC. La proteína priónica patológica es una transformación aberrante de la proteína priónica celular normal producida por un agente infeccioso o por una anomalía hereditaria que afecta la expresión normal de ésta. Se ha aislado de los cerebros con enfermedad de Creutzfeldt Jakob (CJ), una proteína resistente a las proteasas con un peso molecular entre 10 000 y 50 000 dal-

tones que corresponde a la proteína priónica (Bockman *et al.*, 1985). El gen que la codifica se encuentra localizado en el cromosoma 20.

Estas enfermedades se comenzaron a describir en todo el mundo desde el segundo decenio del siglo pasado en diferentes especies animales incluyendo al hombre. Inicialmente se pensó que se trataba de enfermedades por virus lentos, pero en la actualidad se sabe que son producidas por priones, que son partículas proteínicas con poder infeccioso y de replicación. Prusiner, en 1997, ganó el premio Nobel por el descubrimiento de los priones.

Inicialmente se pensó también que la enfermedad era intraespecífica, es decir, que cada especie padecía su propia encefalopatía esponjiforme sin riesgo de contaminar a otras especies. En 1996 se demostró que el consumo de carne de vacas afectadas de esta enfermedad puede producir encefalopatía esponjiforme en humanos la cual se ha llamado "nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob" o también conocida como "la enfermedad de las vacas locas" en humanos. La enfermedad de las vacas locas es apenas una de las muchas enfermedades por priones que afecta a muchas especies animales. Por otro lado, no todas las enfermedades producidas por priones tienen carácter infeccioso. En el hombre estos trastornos pueden presentarse como enfermedades transmisibles, como enfermedades hereditarias o como problemas iatrogénicos (cuadro 4-13).

Kuru

Gajdusek hizo la primera descripción clínica y neuropatológica del kuru (Gajdusek y Zigas, 1957). El kuru es una de las formas humanas de enfermedades por priones prácticamente controlada y en vía de extinción. A mediados del siglo pasado se presentó una epidemia de kuru en la isla de Papúa en Nueva Guinea, cuyas comunidades tenían por hábito consumir en rituales religiosos el cerebro de personas ilustres fallecidas, con el fin de adquirir sus conocimientos o sus habilidades. El kuru ha sido prácticamente abolido al suspender esta práctica caníbal. Hoy se sabe que el kuru afecta especialmente a quienes tienen el genotipo M/M (metionina/metionina × metionina/valina) en el codón 129 del gen de la proteína priónica (Lee *et al.*, 2001). El kuru es un síndrome cerebeloso progresivo (Gajdusek y Zigas, 1957); la enfermedad suele comenzar con inestabilidad para la marcha. Además de ataxia, los pacientes tienen dismetría y tras-

tornos del movimiento como temblor de intención y disartria. Se puede observar labilidad emocional con risa inapropiada. La demencia usualmente sólo es aparente en estadios avanzados. Los pacientes se incapacitan en el curso de un año.

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob

Esta enfermedad priónica se caracteriza por su rápida evolución, por la presencia temprana de síntomas y signos motores, ataxia o trastornos visuales, mioclonías, demencia rápidamente progresiva y por anomalías típicas en el registro electroencefalográfico. Las formas familiares de esta enfermedad representan 5 a 6% de la totalidad de casos y tienen un patrón de herencia autosómico dominante (Masters, Gajdusek y Gibbs Jr., 1981). Los afectados con las formas familiares mueren 5 a 10 años más jóvenes que los afectados por las formas esporádicas (entre los 43 y 59 años en promedio). La duración de la enfermedad varía entre 1 y 13 meses, como en los casos esporádicos; 90% de los sujetos mueren en el primer año. Aproximadamente 7% de las formas esporádicas tienen un curso prolongado y en estos casos el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer puede ser difícil. La enfermedad se puede clasificar en diferentes subtipos dependiendo de la presencia de metionina o valina en el codón 129 del gen de la proteína priónica (PrP). La mayoría de los afectados tienen el genotipo MM. El EEG muestra un patrón característico de complejos de punta de onda lenta en 58% de los casos esporádicos (Collins *et al.*, 2006).

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob o enfermedad de las vacas locas

En 1996, en Inglaterra se aportaron evidencias de que el agente de la encefalopatía esponjiforme bovina podía ser transmitida al hombre (Will *et al.*, 1996a). Los autores describieron 10 pacientes con un perfil diferente al clásico de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, razón por la cual se le ha llamado nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob o enfermedad de las vacas locas. Se caracteriza porque afecta a personas jóvenes, por la ausencia de anomalías electroencefalográficas, y cuadros clínicos atípicos. Todos tenían placas priónicas en el estudio neuropatológico. Muchas de esas placas eran parecidas a las placas del kuru con un denso centro eosinofílico y una periferia pálida, pero como hallazgo particular la lesión estaba rodeada de una zona esponjiforme. Este dato poco común en las formas hereditarias y esporádicas clásicas de Creutzfeldt Jakob, asociado a la presentación clínica atípica, al inicio temprano y a la ausencia de anomalías electroencefalográficas, hizo pensar a los autores en una nueva variedad de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob relacionada con la exposición al agente de la encefalopatía bovina esponjiforme. En América se han reportado focos endémicos de la forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile (Cartier, Galvez y Gajdusek, 1985).

Cuadro 4-13. Enfermedades causadas por priones en humanos-clasificación-patogénesis

Idiopáticas	CJ esporádica
Heredadas	CJ hereditaria Gerstmann-Straussler-Scheinker (clásica y variantes) Insomnio fatal familiar (IFF)
Adquiridas	Enfermedad de CJ iatrogénica Kuru Nueva variante de CJ (NvECJ): vacas locas

CJ, enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

Gerstmann-Straussler-Scheinker

El Gerstmann-Straussler-Scheinker es una encefalopatía espongiiforme subaguda familiar que comienza con ataxia cerebelosa seguida de la instalación de un cuadro de demencia progresiva. Por lo general, el inicio ocurre en el quinto decenio de la vida. La evolución de la enfermedad puede tomar entre 2 y 10 años. En los análisis neuropatológicos se encuentra degeneración espinocerebelosa y corticospinal, extensos depósitos de placas de amiloide con marcado compromiso de cerebelo y degeneración espongiiforme. Se diferencia clínicamente de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob por tener un curso más prolongado, por ser relativamente menos agresiva, por la presencia predominante de ataxia y ausencia de reflejos en miembros inferiores; y desde el punto de vista neuropatológico por la presencia de placas de kuru y mayor cantidad de placas de amiloide. Por otro lado, mientras en la enfermedad de Creutzfeldt Jakob sólo 5 a 15% son formas familiares, en el Gerstmann-Straussler-Scheinker todos los casos parecen ser formas familiares. Para algunos autores se trata de una forma particular de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob familiar. Hasta el momento en la literatura se han reportado unas 50 familias afectadas de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

Insomnio fatal familiar

El insomnio fatal familiar (IFF), descrito por primera vez en 1986, es producido por una mutación en el gen de la proteína priónica, por lo cual se pensó que era una forma particular de enfermedad de Creutzfeldt Jakob o una enfermedad por priones (Lugaresi *et al.*, 1986). El IFF se caracteriza por el inicio de insomnio agudo progresivo asociado a un síndrome disautonómico caracterizado por trastornos miccionales, de la libido, salivación y lacrimación, estreñimiento y presencia de cuadros febriles. Posteriormente aparecen mioclonías y trastornos cognitivos progresivos que pueden evolucionar rápidamente a un cuadro demencial y a un estado de estupor y coma febril, que conduce a la muerte en el transcurso de 8 a 9 meses desde el inicio de la enfermedad. En los estudios neuropatológicos se observa degeneración neuronal severa con astrocitosis en núcleos anteriores y dorsomediales del tálamo. El hallazgo característico es la atrofia talámica sin cambios espongiiformes. Sin embargo, se pueden encontrar cambios de encefalopatía espongiiforme en la corteza cerebral con depósitos de placas de proteína priónica, los cuales son escasos en el tálamo. Se han reportado familias con un patrón de herencia autosómico dominante.

Diagnóstico

Estudios histológicos

El diagnóstico definitivo de las encefalopatías espongiiformes en humanos requiere un estudio neuropatológico del tejido cerebral que demuestre la existencia de degeneración espongiiforme, gliosis astrocítica, pérdida neuronal y formación de placas priónicas (Budka *et al.*, 1995). Las

regiones más afectadas por los cambios espongiiformes son la corteza, los ganglios basales y la capa de células moleculares del cerebelo. Se han descrito algunas formas en las que también se observa un franco compromiso de la sustancia blanca (Mizutani *et al.*, 1981). En la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob o enfermedad de las vacas locas se observan cambios espongiiformes severos principalmente en el cerebelo y en la región occipital con cúmulos masivos de proteína priónica. La detección de la proteína priónica patológica se puede hacer con la técnica de *Western Blot* o por inmunohistoquímica en tejido linforreticular, tejido amigdalino, bazo y nódulo linfáticos (Hill *et al.*, 1999).

Análisis neurofisiológicos

En la enfermedad de Creutzfeldt Jakob es típica la existencia de un patrón periódico de complejos de punta y onda lenta de 1 a 2 Hertz. Estas anomalías se observan en 70% de los pacientes y a veces se requieren de electroencefalogramas seriados para detectarlas (Will *et al.*, 1996). Este electroencefalograma típico está ausente en la enfermedad de las vacas locas y en la enfermedad de Creutzfeldt Jakob iatrogénica, por hormona de crecimiento.

Proteína 14-3-3

La presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo en un paciente con demencia rápidamente progresiva es sospechosa de enfermedad de Creutzfeldt Jakob (Poser *et al.*, 1999); sin embargo, no es específica y pueden verse falsos positivos como en pacientes con enfermedad cerebrovascular, encefalitis o síndromes paraneoplásicos. Por lo anterior esta prueba en ningún caso puede considerarse diagnóstica.

Resonancia magnética del cerebro

La resonancia magnética del cerebro es quizá el procedimiento paraclínico más útil en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob. El signo de la cinta ("*Ribbon Sign*") es bastante específico de la enfermedad.

Estudios moleculares

Diferentes mutaciones en el gen de la proteína priónica pueden originar diferentes fenotipos y el diagnóstico de éstas se puede hacer por la reacción de polimerasa en cadena. El gen que codifica la proteína priónica en los humanos está en el cromosoma 20. El 10 a 15% de los casos de enfermedad de Creutzfeldt Jakob son autosómicos dominantes y el resto son casos esporádicos o iatrogénicos. En el IFF existe una mutación en el codón 178 (PRNP178; Zeidler *et al.*, 1997). En el Gerstmann-Straussler-Scheinker las mutaciones de la proteína priónica se encuentran en los codones 102, 117, 198 y 217 (Hsiao *et al.*, 1992).

DEMENCIA ASOCIADA A VIH

La demencia asociada al VIH fue originalmente denominada como "encefalitis subaguda" (Snider *et al.*, 1983) y después como complejo SIDA-demencia por Navia y

Price (Navia, Jordan y Price, 1986). Los términos "complejo SIDA-demencia", "demencia por VIH", "encefalopatía por VIH" son sinónimos. La demencia asociada al VIH se presenta en 15% de los pacientes con SIDA y tiene una incidencia anual de 5%.

En los adultos las manifestaciones clínicas de la demencia asociada a VIH sugieren un perfil de predominio subcortical. Es frecuente la presencia de un cuadro de apatía, pérdida de memoria selectiva para las tareas de evocación, enlentecimiento motor y depresión. Los primeros síntomas a menudo son sutiles y confundidos con síntomas psiquiátricos; los de la fase terminal se caracterizan por alteración global, con retardo psicomotor agudo y mutismo. El examen neurológico a menudo es normal en un estado temprano de una demencia asociada a VIH. A medida que el déficit cognitivo evoluciona, se desarrolla hipertensión, especialmente en miembros inferiores, temblor, clono, signos de liberación frontal, e hiperreflexia osteotendinosa. El cuadro se puede complicar además con mielopatía y neuropatía periférica. Las mioclonías no son una característica de la demencia por VIH, pero pueden ocurrir convulsiones en un pequeño porcentaje de pacientes. En la etapa terminal, el enfermo termina postrado en cama, incontinente, con mutismo, abúlico y con rigidez de decorticación.

Para propósitos clínicos y de investigación, se ha desarrollado un método para evaluar la presencia y la gravedad de la demencia asociada al SIDA en categorías de 0 a 4 que representan incrementos en la agudeza de la alteración (cuadro 4-14).

Etiología y fisiopatología

El VIH-1 probablemente tiene acceso al cerebro desde la corriente sanguínea o por medio de células mononuclea-

res infectadas (Johnson, McArthur y Narayan, 1988), también parece tener propensión a atacar el SNC (neurotropismo) y a causar daño neurológico (neurovirulencia).

La atrofia cerebral es común en pacientes con demencia por VIH y generalmente es de distribución frontotemporal. A menudo ocurre palidez de la mielina en la región profunda del centro semioval, lo que se conoce como leucoencefalopatía por VIH (Budka *et al.*, 1991). El compromiso cerebral se acompaña de múltiples nódulos que contiene macrófagos, linfocitos y microglia (llamados nódulos microgliales), y se observan con más frecuencia en la sustancia blanca y en la sustancia gris subcortical como el tálamo, ganglios basales, y tallo encefálico. Estos nódulos inflamatorios no son específicos de infección por VIH-1 y se presentan en otras infecciones del SNC como toxoplasmosis o encefalitis por citomegalovirus. Las células multinucleadas gigantes indican actividad del VIH y su presencia se correlaciona con la gravedad de la demencia (Price y Brew, 1988).

Las anomalías en el LCR son frecuentes en los estadios tempranos de la infección en más de 90% de los pacientes con SIDA. Esto sugiere que la infección viral del SNC ocurre en la mayoría de los pacientes infectados con VIH-1 pero sólo 33% de estos pacientes desarrollan demencia progresiva. La discrepancia se podría explicar por diferencias en el neurotropismo, neurovirulencia, y por diferentes tasas de replicación del VIH.

Epidemiología

Las alteraciones neuropsicológicas no son más frecuentes en los sujetos seropositivos para VIH que en los controles seronegativos (McArthur, 1987). Parece que la demencia es rara durante la fase temprana de la infección por VIH, la edad es un factor independiente de riesgo para desarrollar demencia por VIH y el riesgo aumenta de 6 a 19%, respectivamente entre individuos de 15 a 34 años y en mayores de 75 años. Se ha estimado que sin tratamiento retroviral, alrededor del 62% de los niños con SIDA desarrollan demencia con una supervivencia de 6 a 24 meses. Afortunadamente, el riesgo de infección por VIH en niños se ha reducido marcadamente por el tratamiento antirretroviral en las madres gestantes.

En las etapas iniciales, el diagnóstico es difícil ya que los síntomas pueden ser confundidos con depresión, manía y ansiedad. El diagnóstico diferencial debe hacerse con una meningoencefalitis crónica como toxoplasmosis, neurosífilis, tuberculosis meníngea, criptococosis o encefalitis por citomegalovirus (Holland *et al.*, 1994; cuadro 4-15). La supervivencia luego del diagnóstico de demencia por VIH no ha mejorado de manera significativa en los últimos años. Sin tratamiento la demencia es rápidamente progresiva con una supervivencia promedio de seis meses (McArthur, 1987). La evolución de la demencia por VIH puede ser variable, algunos pacientes tienen una evolución típica con empeoramiento neurológico en 3 a 6 meses y otros permanecen con demencia leve hasta la muerte.

Cuadro 4-14. Estados clínicos del complejo SIDA-demencia (Price y Brew 1988)

Estado 0	Normal: función motora y mental normal
Estado 0.5	Trastorno subclínico: síntomas mínimos sin impacto en la capacidad laboral y en las actividades de la vida cotidiana. Marcha y fuerza muscular normal
Estado 1	Leve: capacidad de ejecutar la mayoría de las actividades laborales y de la vida cotidiana excepto las más complejas. Puede caminar sin asistencia
Estado 2	Moderado: es capaz de ejecutar las actividades básicas de la vida cotidiana, pero no puede trabajar o mantener los aspectos más demandantes de la vida cotidiana. Puede deambular pero puede requerir un apoyo
Estado 3	Grave: incapacidad intelectual mayor. No puede mantener una conversación, muy lentificado, con mucha limitación motora, no puede caminar sin asistencia. Requiere silla de ruedas o apoyo de personal
Estado 4	Terminal: casi en estado vegetativo. Comprensión social e intelectual en nivel rudimentario. Casi totalmente autista. Paraparético o parapléjico con incontinencia urinaria y fecal

Cuadro 4-15. Características clínicas útiles para sospechar demencia por SIDA

1. Seropositividad para HIV-1 (confirmación por *Western blot*)
2. Historia de deterioro progresivo cognitivo y comportamental con apatía, pérdida de memoria y enlentecimiento de los procesos mentales
3. Signos neurológicos difusos en el examen neurológico: lentitud de los movimientos oculares y de extremidades, hiperreflexia, hipertonia, signos de liberación
4. Deterioro neuropsicológico progresivo en tests seriados en al menos dos áreas incluyendo funciones del lóbulo frontal, velocidad motora y memoria no-verbal
5. Exclusión de neurosífilis y meningitis en LCR, aumento de la β -2 microglobulina, anormalidades no específicas de IgG
6. Atrofia cerebral difusa en la RM de cráneo con hiperintensidades bien definidas en sustancia blanca
7. Ausencia de trastorno psiquiátrico mayor o intoxicación
8. Ausencia de proceso sistémico como hipoxia o sepsis
9. Ausencia de proceso oportunistico activo en el SNC

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal (DFT) corresponde a un grupo heterogéneo de desórdenes en los que predomina la atrofia temporal y frontal de la corteza cerebral. Es la tercera causa más común de demencia degenerativa, por lo que en los últimos años ha aumentado el interés por esta patología y se han logrado importantes adelantos en su definición clínica y fisiopatología.

Se caracteriza principalmente por cambios en el comportamiento, en la personalidad, alteraciones del lenguaje y de las funciones ejecutivas. Se distribuye de forma similar en ambos sexos y se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y 65 años, con una duración promedio de 6 a 8 años. La causa de esta enfermedad no es conocida, pero se sospechan factores genéticos y tal vez ambientales; en general, se encuentra historia familiar en 50% de los pacientes (Scarmeas *et al.*, 2004).

La DFT es menos frecuente que la EA, pero su real incidencia se desconoce, en especial, por la dificultad en la identificación, en el diagnóstico correcto, y por la diversidad en las metodologías utilizadas en los estudios poblacionales (Bird *et al.*, 2003).

La DFT fue descrita originalmente por Pick en 1892 como un síndrome de alteraciones comportamentales progresivas asociado a atrofia de los lóbulos frontales. Los cambios histológicos correspondientes a esta enfermedad fueron descritos por Alois Alzheimer en 1911, quien demostró la presencia de neuronas globosas (células de Pick) e inclusiones intracelulares argirófilas lisas (cuerpos de Pick; Snowden *et al.*, 1996; Scarmeas *et al.*, 2004). Actualmente se distinguen varias presentaciones de la DFT, las cuales difieren entre sí por su prevalencia, distribución por género, susceptibilidad genética y datos patológicos. Clínicamente se han dividido en tres tipos:

1. DFT tipo frontal: los cambios emocionales y comportamentales son el signo principal. Se asocia con pérdida de volumen del lóbulo frontal.

2. DFT tipo afasia primaria progresiva: los pacientes presentan dificultades progresivas en el lenguaje; manifiestan problemas para encontrar las palabras correctas y para expresarse.
3. DFT tipo demencia semántica: presenta pérdida progresiva del significado de las palabras.

La presentación más común corresponde a la forma de tipo frontal; sus manifestaciones son: alteración de la conducta social y de la personalidad, apatía, desinhibición, trastorno de la atención, con una relativa preservación de la memoria (Robles *et al.*, 1998). La anosognosia es marcada, así como la presencia de comportamientos estereotipados y de perseveración. Se observan además dificultades para expresar correctamente las emociones, cambios en las rutinas de alimentación (hiperfagia con preferencia por los dulces) y abandono de la higiene personal y del cuidado del vestido. Son típicas las conductas de uso o utilización, en las cuales los pacientes no inhiben el impulso de utilizar cualquier objeto que tengan al alcance, y muchas veces se les ve utilizándolo de forma impropio (Kertesz *et al.*, 2002; Bozeat *et al.*, 2000).

Entre las manifestaciones clínicas de tipo cognitivo se destacan las dificultades en las tareas que requieran planificación, organización, secuenciación, abstracción y flexibilidad de pensamiento, es decir las tareas de control ejecutivo (Sjogren *et al.*, 2006). El lenguaje también se afecta con pérdida inicial de la fluidez que evoluciona hasta el mutismo en etapas avanzadas. La repetición se conserva hasta fases avanzadas, lo que ocasiona síntomas como ecolalia y palilalia. La memoria se afecta en menor medida, comprometiéndose más la memoria de trabajo que la episódica. Pueden cursar con trastornos psicóticos como alucinaciones e ideas delirantes (Scarmeas *et al.*, 2004; Mendez *et al.*, 2002). Por lo general, en esta variante se encuentra atrofia simétrica de los lóbulos frontales.

Otro de los síndromes clínicos reconocidos es la afasia primaria progresiva, que se caracteriza por alteración de la expresión del lenguaje y se asocia con atrofia marcada del lóbulo temporal de manera asimétrica con predominio del hemisferio izquierdo (Grossman *et al.*, 2002). La producción del lenguaje se altera progresivamente presentándose errores fonológicos, gramaticales, anomia y apraxia verbal, y luego de 6 o 7, años el cuadro evoluciona a mutismo o afasia grave. A su vez se deterioran los procesos de lecto-escritura con preservación relativa de la comprensión. El compromiso del lenguaje se presenta sin que sean afectadas otras funciones cognitivas aunque posteriormente en la enfermedad aparecen cambios en el comportamiento. A diferencia de los pacientes con EA, que no pueden retener nueva información, los pacientes con afasia primaria progresiva pueden recordar eventos recientes aun cuando no puedan expresarlos en forma verbal (Mesulam, 2003). En estadios avanzados de la enfermedad se pueden desarrollar signos motores característicos de la parálisis supranuclear progresiva o de la degeneración corticobasal (Viskontas *et al.*, 2007).

La demencia semántica es un trastorno multimodal caracterizado por dificultades en las habilidades para

nombrar y entender las palabras, reconocer el significado de los objetos, de las caras y de otros estímulos sensoriales (Sjogren *et al.*, 2006). Se observan errores semánticos en el contexto de un paciente con un lenguaje fluido, gramaticalmente correcto y con relativa preservación de la repetición. La pérdida del significado de los conceptos contrasta con la preservación de las habilidades visoespaciales y de la memoria episódica (Scarmeas *et al.*, 2004). Con la evolución de la enfermedad hay cambios comportamentales, dificultad para reconocer las emociones de los demás, síntomas depresivos, alteraciones en flexibilidad del pensamiento y debido a sus falencias lingüísticas estos pacientes desarrollan un interés importante por los objetos visualmente atractivos lo que los lleva en algunos casos a realizar compulsivamente algunas actividades. En las imágenes y en la patología se observa atrofia asimétrica en la porción medial e inferior del lóbulo temporal derecho e izquierdo. Por lo general se compromete primero el lado izquierdo y en estos casos es más fácil detectar la enfermedad (Snowden *et al.*, 1996; Scarmeas *et al.*, 2004).

Diagnóstico

La degeneración frontotemporal es difícil de diagnosticar ya que sus manifestaciones clínicas son similares a las de otras demencias degenerativas y los criterios diagnósticos disponibles son poco específicos. Tanto la EA como la DFT, tienen un curso insidioso y alteran la memoria, las funciones ejecutivas, el lenguaje y pueden presentarse cambios en el comportamiento. Sin embargo, los cambios profundos en el comportamiento social y en la personalidad, son los síntomas más característicos de la DFT y son las características que mejor distinguen esta demencia de la EA (Bozeat *et al.*, 2000; Rosen *et al.*, 2002; Barber *et al.*, 1995; Levy *et al.*, 1996). Al igual que en otras demencias, el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse a través de un estudio histopatológico.

El término demencia frontotemporal fue introducido por los grupos de Lund y Manchester para referirse a un síndrome específico progresivo de carácter comportamental. Actualmente se dispone de unos criterios diagnósticos clínicos y patológicos (cuadro 4-16), (Lund y Manchester Groups, 1994).

La DFT se superpone frecuentemente con tres trastornos reconocidos: la degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y en ocasiones con enfermedad motoneuronal (esclerosis lateral amiotrófica, ELA), con la que parece compartir alteraciones de sensibilidad genética (Viskontas *et al.*, 2007).

El reciente informe del Grupo de Trabajo en Demencia Fronto Temporal y Enfermedad de Pick, ha tomado la iniciativa de incluir la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear dentro del complejo clínico patológico de la demencia frontotemporal (McKhann *et al.*, 2001).

Patología

Los datos neuropatológicos macroscópicos en la degeneración frontotemporal son atrofia de la corteza temporal

Cuadro 4-16. Criterios para el diagnóstico clínico de la demencia frontotemporal

I. Criterios esenciales

- a) Inicio insidioso y progresión gradual
- b) Trastorno precoz de la conducta social de relación interpersonal
- c) Alteración precoz de la autorregulación cuantitativa de la conducta personal
- d) Superficialidad e indiferencia emocional precoces
- e) Anosognosia precoz

II. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico

- a) Comienzo antes de los 65 años
- b) Antecedente familiar de un trastorno similar al menos en un familiar de primer grado
- c) Trastorno de conducta:
 1. Deterioro en el cuidado y aseo personales
 2. Inflexibilidad y rigidez mental
 3. Distractibilidad e impersistencia
 4. Conducta hiperoral y cambios en la alimentación
 5. Conducta estereotipada y perseverativa
 6. Conducta de utilización
- d) Alteraciones del habla y del lenguaje:
 1. Alteraciones en la faceta expresiva: pérdida de espontaneidad y lenguaje concreto, habla entrecortada
 2. Lenguaje estereotipado
 3. Ecolalia
 4. Perseveración
 5. Mutismo tardío
- e) Signos físicos:
 1. Reflejos de desinhibición cortical
 2. Incontinencia urinaria
 3. Parkinsonismo
 4. Presión arterial baja y lábil
 5. Enfermedad de neurona motora
- f) Pruebas complementarias:
 1. Neuropsicología: alteración frontal
 2. Electroencefalograma normal en estadios avanzados
 3. Anormalidad funcional o estructural de predominio frontal o temporal polar

III. Aspectos que excluyen el diagnóstico

- a) Aspectos clínicos
 1. Inicio brusco, deterioro agudo, deterioro episódico
 2. Traumatismo craneal previo próximo al inicio de la clínica
 3. Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
 4. Desorientación espacial
 5. Logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento
 6. Mioclonías
 7. Debilidad corticospinal
 8. Ataxia cerebelosa
 9. Coreoatetosis
- b) Pruebas complementarias:
 1. Alteración funcional o estructural fundamentalmente posrolándica
 2. Lesiones multifocales en neuroimagen estructural
 3. Indicadores paraclínicos de afectación cerebral secundaria

IV. Datos de exclusión relativa

- a) Alcoholismo crónico
- b) Hipertensión arterial de larga evolución
- c) Antecedentes personales de enfermedad vascular

(Lund, 1994).

anterior y en la corteza prefrontal. Algunas diferencias topográficas en la distribución de la atrofia determinan los síndromes clínicos de la DFT tipo frontal (prefrontal

y temporal anterior), demencia semántica (temporal) y afasia progresiva (atrofia frontotemporal izquierda). En la histología se encuentra microvacuolización de la lámina cortical externa, pérdida neuronal, espongirosis superficial, neuronas abalonadas y gliosis. Si bien su nombre no lo sugiere, la atrofia puede extenderse hacia la corteza parietal (Muñoz *et al.*, 2003).

El consenso actual sobre la clasificación patológica de estas enfermedades se basa en las características morfológicas e histoquímicas de las inclusiones neuronales o su ausencia y el tipo de depósitos de tau.

El análisis inmunohistoquímico define cuatro tipos:

1. Microvacuolización sin inclusiones neuronales.
2. Microvacuolización con inclusiones intraneuronales de ubiquitina y neuritas distróficas en la capa 2 de la neocorteza frontal y temporal, y en la circunvolución dentada (degeneración lobar frontotemporal [asociada a depósitos de ubiquitina]).
3. Gliosis transcortical con inclusiones intraneuronales positivas para tinciones de la proteína tau (cuerpos de Pick) y células de Pick (tipo Pick).
4. Microvacuolización y placas neurofibrilares positivas para la proteína tau y en algunos casos placas en las células gliales (DFT familiar por mutaciones en el gen *Tau*; Lund y Manchester Groups, 1994).

Genética

Con respecto al conocimiento de los aspectos genéticos de la degeneración frontotemporal, hasta el momento no se ha identificado ningún factor de riesgo genético definitivo en los casos esporádicos de DFT. En 28 a 60% de los casos existe por lo menos un familiar en primer grado afectado. En los casos familiares hasta 50% presentan mutaciones en el cromosoma 17 en el gen *Tau* (Morris *et al.*, 2001; Goldman, 2004). Hay reportes de algunas familias con demencia frontotemporal y ELA con alteraciones en el cromosoma 9 y otras en el 17. Los casos en que se han observado esta asociación son en los de DFT con evolución rápida; sin embargo, no se han observado pacientes de ELA con DFT. En las formas familiares de la DFT, el patrón de transmisión por lo general es autosómico dominante. En varias familias con este patrón y con manifestación clínica que combina la DFT con parkinsonismo se identificó una alteración del cromosoma 17, concretamente en 17q21.22 (DFTP-17; van Swieten *et al.*, 2004).

Aunque la DFT familiar es frecuente, tan sólo 10% de las familias tienen mutaciones en el gen *Tau*. El 50% de las familias con DFTP-17 tienen una mutación identificable. En un estudio reciente se observó que la presencia del alelo H2 del gen *Tau* se asocia con una menor edad (cinco años menos en promedio) al inicio de los síntomas en los pacientes con DFT (Borroni *et al.*, 2005; Spillantini *et al.*, 1998).

Algunos casos de DFTP-17 no tienen mutaciones del gen de la proteína tau asociada al microtúbulo (MAPT), pero tienen inclusiones positivas para ubiquitina. Recientemente se descubrieron en algunos de estos

pacientes mutaciones en el gen de las progranulinas, localizado a 1.7 Mb del gen *Tau* (17q21.31). Estas mutaciones se han encontrado en pacientes con demencia frontotemporal y afasia primaria progresiva (Davion *et al.*, 2007).

Distintos grupos han estudiado la posible asociación entre la DFT y el gen de la ApoE, sin obtener resultados consistentes; por el contrario, éste ha sido reconocido como un importante factor de riesgo en la EA, tanto de inicio temprano como tardío. El riesgo para EA varía según el genotipo, el alelo E2 disminuye el riesgo de presentar EA y aumenta la edad de inicio (Smith *et al.*, 1994). El alelo E4 del gen *ApoE* es factor de riesgo reconocido en la EA. El riesgo de enfermedad de Alzheimer y la edad de inicio tienen una relación dosis-respuesta con el número de alelos *ApoE4* (Saunders *et al.*, 1993; Martins *et al.*, 2005; Myers *et al.*, 1996; Qiu *et al.*, 2004).

Aunque los resultados no han sido tan concluyentes como en la EA, se ha encontrado un incremento en la frecuencia de los alelos E4 de la ApoE en otras formas de demencia (enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia vascular). Algunos reportes sugieren que la ApoE podría ser un factor de riesgo en la DFT (Verpillat *et al.*, 2002; Stevens *et al.*, 1997).

Tratamiento

El tratamiento actual para la DTF se limita al uso de agentes sintomáticos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y antipsicóticos atípicos, los cuales buscan mejoría sintomática en las alteraciones neuropsiquiátricas, en los movimientos estereotipados, en el comportamiento sexual y en la agresividad. En la actualidad se adelantan estudios abiertos con memantina cuyos resultados estarán disponibles próximamente. Por otro lado, con los avances en el entendimiento de la biología de la DFT, en los próximos años se desarrollarán nuevos tratamientos diseñados específicamente para actuar directamente en la patología del SNC.

HIDROCEFALIA DE PRESIÓN NORMAL

La hidrocefalia de presión normal (HPN) es un síndrome caracterizado por marcha a pequeños pasos, incontinencia urinaria y demencia, fue descrito por primera vez hace más de 40 años por el médico colombiano Salomón Hakim. El síndrome es consecuencia de una alteración en la circulación del LCR, y sus síntomas, así como la ventriculomegalia resultan de la interacción entre la presión del LCR, la resistencia al flujo y el área de la superficie ventricular. En general, ocurre un aumento intermitente en la presión del LCR (mayor a 20 cm de agua) debido al incremento en la resistencia al flujo en las vellosidades aracnoideas, el espacio subaracnoideo o el acueducto silviano. Se denominó de presión normal ya que por el aumento intermitente de ésta, muchas de las mediciones iniciales de la presión fueron normales.

La HPN representa aproximadamente 5% de todas las demencias (Vanneste JA, 2000), aunque este porcentaje puede ser superior debido a que en muchas oportunidades este síndrome no es diagnosticado. Además, la HPN es una de las pocas causas reversibles de demencia, lo cual hace que su identificación por parte del personal médico sea de vital importancia.

Diagnóstico

Los tres síntomas cardinales de la HPN (marcha anormal, incontinencia urinaria y demencia) son muy comunes en los adultos mayores y en muchos casos pueden ser ocasionados no sólo por la hidrocefalia, si no por múltiples enfermedades (cuadro 4-17).

En la práctica clínica es frecuente observar la superposición de la HPN con sus diagnósticos diferenciales y en estos casos es fundamental realizar un estudio cuidadoso sobre todo para valorar el éxito de una derivación ventricular.

Evaluación clínica

Desde una perspectiva operacional la HPN es un síndrome de dilatación ventricular con síntomas de incontinencia/urgencia urinaria, apraxia para la marcha y demencia, el cual mejora con la implantación quirúrgica de una derivación del LCR (*Adult Hydrocephalus Program, Johns Hospkins Hospital*). Por tanto, el objetivo en la evaluación no es sólo identificar al paciente con la presentación clínica de HPN, sino también predecir si la derivación del LCR será exitosa, o si el paciente requiere de otro tipo de medidas.

Dentro de la historia clínica es fundamental tener en claro algunos factores comúnmente aceptados que pueden predecir la respuesta a la derivación (cuadro 4-18).

En la exploración física deben verificarse los síntomas encontrados en la historia clínica, resaltando que la apraxia para la marcha es el signo más común. Además es indispensable medir la circunferencia craneal y compararla con los perímetros para su sexo y talla, con el objeto de identificar individuos con HPN quienes previamente presentaban hidrocefalia congénita no reconocida (Bushby K *et al.*, 1992; Krefft *et al.*, 2004). Igualmente hay que poner especial atención en la búsqueda de algunos hallazgos

Cuadro 4-17. Diagnóstico diferencial de la hidrocefalia de presión normal

Demencia vascular
Demencias degenerativas (EA, DTF, demencias con parkinsonismo)
Estenosis cervical con mielopatía
Uso de fenotiazidas
Combinación de patologías:
• Depresión
• Polineuropatía
• Incontinencia urinaria de estrés
• Prostatismo
• Osteoartritis de cadera y/o rodillas

(Graff-Radford, 1999).

Cuadro 4-18. Factores de predicción de la respuesta a la derivación

	Buen pronóstico para derivación	Mal pronóstico para derivación
Etiología	Hemorragia subaracnoidea, TCE, antecedente neuroquirúrgico, meningitis	
Cambios cognitivos	Mínimos y de reciente aparición	Demencia establecida de más de dos años de evolución
Alcohol		Abuso
Síntoma inicial	La apraxia para la marcha precede los cambios cognitivos	Los cambios cognitivos preceden las alteraciones para la marcha

que sugieran más la presencia de los diagnósticos diferenciales de la HPN: signos de extrapiramidismo, artrosis, alteraciones neurosensoriales y compresión medular.

Evaluación paraclínica

Dentro del estudio de la HPN es indispensable la realización de neuroimágenes para documentar la dilatación ventricular en particular de los ventrículos laterales y del cuarto ventrículo; éste es un estudio necesario para el diagnóstico, pero no específico, ya que puede encontrarse por sí solo en la población adulta mayor. Otros hallazgos comunes en la TAC y en la RM son la apariencia redondeada de los ventrículos laterales y del tercero, además de una hiperintensidad periventricular en T2, artefacto de pulsación en el acueducto silviano y adelgazamiento del cuerpo calloso (McGirt MJ *et al.*, 2005).

Otra prueba diagnóstica es la realización de la cisternografía, la cual es poco usada dado que no predice la respuesta a la derivación y algunos de sus resultados son equívocos (Vanneste J *et al.*, 1992; Marmarou A *et al.*, 2005).

En la evaluación neurocognitiva del paciente con HPN se documentan alteraciones mnésicas, en las funciones ejecutivas y evidente enlentecimiento psicomotor. De acuerdo con esto, un estudio neurocognitivo razonable para la HPN podría incluir:

- Pruebas de memoria verbal y visual: por ejemplo la *Escala de Memoria de Wechsler*, la Prueba de Aprendizaje Verbal de Rey y la Figura Compleja de Rey.
- Pruebas de funciones ejecutivas: *Trail Making Test* (partes A y B), Prueba de Color y de Palabra Color de Stroop, prueba de Asociación Oral Controlada de Palabras (COWA, del inglés *Controlled Oral Word Association*).
- Pruebas motoras y psicomotoras: *Grooved Pegboard*, Tiempo de escritura del Alfabeto, Copia de pentágonos superpuestos, entre otras.
- Pruebas de Lenguaje: Prueba de Denominación de Boston (si se documenta afasia hay pronóstico pobre para la realización de la derivación).
- Pruebas de rastreo: prueba Minimal.

Pruebas de presión y circulación del LCR

Luego de haber confirmado la impresión diagnóstica de la HPN (historia clínica, exploración física, neuroimágenes y valoración cognitiva) se debe realizar el estudio de la presión y la circulación del LCR. Se recomienda realizar una punción lumbar terapéutica (Wikkelsø C *et al.*, 1986), repetida 1 o 2 veces, para remover grandes volúmenes de LCR (30 a 50 mL), con el objeto de crear un "goteo" controlado de LCR y observar si hay mejoría en los síntomas. Esta mejoría puede ser evaluada con la exploración física y otros métodos objetivos como la valoración de la marcha con grabación de video, la escala de Tinetti (Shore WS *et al.*, 2005), además de un segundo panel de las pruebas neurocognitivas. Si se observa una mejoría global en el desempeño del paciente, debe ser considerada la realización de una derivación ventricular. En algunos casos, dado que este procedimiento es específico pero no sensible, y que en algunas oportunidades la mejoría no es evidente, se recomendará la inserción de un catéter espinal temporal para un drenaje continuo y controlado de LCR (Marmarou A *et al.*, 2005). En algunos centros esta técnica es más recomendada que la punción lumbar, dado que la inserción del catéter provee una

vigilancia precisa de la dinámica del LCR, ofrece una regulación controlada y continua del mismo, y simula las condiciones de manera más cercana a las que ocurren con la realización de la derivación (McGirt MJ *et al.*, 2005).

Al terminar esta evaluación, el médico establecerá qué pacientes con HPN responderán a la derivación ventricular y éstos serán sometidos al procedimiento quirúrgico. En general, el seguimiento a largo de plazo de estos pacientes, muestra una buena recuperación de los síntomas, en particular en lo relacionado con el trastorno de la marcha. A pesar de que la derivación es un procedimiento con pocas complicaciones, debe recordarse que pueden ocurrir infecciones y que a largo plazo es frecuente la disfunción de la válvula. Así pues, el seguimiento de estos pacientes es fundamental y ante la reaparición de los síntomas deben realizarse estudios para definir obstrucciones de la válvula.

En conclusión, la HPN es una de las pocas causas de déficit cognitivo reversible y es labor del personal médico reconocer los síntomas de esta enfermedad con el fin de someter a estos pacientes a un estudio completo para definir si una derivación ventricular es el tratamiento más adecuado.

REFERENCIAS

- Aarsland D *et al.*: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60(3):387-392.
- Aarsland D, Tandberg E *et al.*: Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:538-542.
- Aarsland D, Lake K *et al.*: Donepezil for cognitive impairment in Parkinson disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-712.
- Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP: Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatr* 2003;18:937-941.
- Aarsland D, Sharp S, Ballard C: Psychiatric and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and other dementias: etiology and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:345-354.
- Aggarwal NT, Wilson RS, Bienias JL *et al.*: The Apolipoprotein E4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005;11:3-7.
- Aisen PS, Saumier D, Briand R *et al.*: A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(10):1757-1763.
- Álvarez XA, Cacabelos R, Laredo M *et al.*: A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006;13(1):43-54.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Text Revision (DSM-IV-TR), Washington, 2000.
- American Academy of Neurology: Clinical Practice Guidelines and Tools. Spring, 2008. <http://www.neurology.org/CGI/content/full/56/9/1143>
- Aylward EH *et al.*: Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1997;48(2):394-399.
- Baba M *et al.*: Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998;152(4):879-884.
- Bachman DL *et al.*: "Prevalence of Dementia and Probable Senile Dementia of the Alzheimer Type in the Framingham Study". *Neurology* 1992;s.n.:115-119.
- Ball K, Berch D, Helmers K *et al.*: Effect of cognitive training interventions with older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271-2281.
- Ballard CG *et al.*: Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):843-849.
- Barber R, Snowden JS, Craufurd D: Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:61-70.
- Bari M, Williamson J, Pahor M: Missing-data in Epidemiological Studies of age-Associated Cognitive Decline. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1380-1381.
- Bartzokis G, Sultzer D, Lu PH *et al.*: Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25(7):843-851.
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA *et al.*: Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.
- Bird T, Knopman D, VanSwieten J *et al.*: Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Annals of Neurology* 2003;54(suppl 5):S29-S31.
- Bockman JM *et al.*: Creutzfeldt Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985;312(2):73-78.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ: REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17(3):146-157.

- Boller F, Mizutani T et al.:** Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: clinico pathological correlation. *Ann Neurol* 1980;7:329-335.
- Bonelli R y Cummings J:** Frontal-Subcortical Dementias. *The Neurologist* 2008;14: 100-107.
- Borroni B, Yancopoulou D, Tsutsui M et al.:** Association Between Tau H2 Haplotype and Age at Onset in Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol* 2005;62:1419-1422.
- Bozeat S, Gregory C et al.:** Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:178-186.
- Budka H et al.:** Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5(4):459-466.
- Budka H et al.:** HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathol* 1991;1(3):143-152.
- Budson AE, Price BH:** Memory Dysfunction. *N Engl J Med* 2005;352:692-699.
- Bushby K, Cole T, Matthews J et al.:** Centiles for adult head circumference. *Arch Dis Child* 1992;67:1286-1287.
- Callahan A:** Cerebrovascular disease and statins: a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention. *Am J Cardiol* 2001;88(7B):33J-37J.
- Campanozzi MD, Casali E, Neviani F et al.:** Evaluation of the slopes of cognitive impairment and disability in Alzheimer's disease (AD) patients treated with acetylcholinesterase inhibitors (AChEI). *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(1):91-96.
- Cano C et al.:** Consenso Colombiano de Enfermedad de Alzheimer, Bogotá, Nooesfera. 2001.
- Carlson DL et al.:** "Management of Dementia-Related Behavioral Disturbances: a Non pharmacologic Approach". *Clint Proc* 1995;70:1108-1115.
- Cartier L, Galvez S, Gajdusek DC:** Familial clustering of the ataxic form of Creutzfeldt Jakob disease with Hirano bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(3):234-238.
- Collins SJ et al.:** Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2278-2287.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al.:** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261(5123):921-923.
- Coria-Balanzat F:** Advances in molecular pathology of Alzheimer's Disease. *Rev Neurol* 2006;42:306-309.
- Cummings J:** Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry* 1986;149:682-697.
- Cummings JL:** Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):443-454.
- Cummings JL, Mega MS:** Parkinson's disease. In: *Neuropsychiatry and Behavioral neuroscience*. Oxford University Press, 2003: 256-257.
- Cummings JL, McRae T, Zhang R:** Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(7):605-612.
- Davies S, Johnson N, Weintraub S et al.:** Clinicopathologic correlation in PGRN mutations. *Neurology* 2007;69(11): 1113-1121.
- Del Ser T et al.:** Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15(1):31-44.
- Demaerschalk B, Wingerchuk D:** Treatment of Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment. *Neurologist* 2007;13(1):37-41.
- Dickson DW:** Alpha-synuclein and the Lewy body disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:423-432.
- DiFiglia M et al.:** Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997;277(5334):1990-1993.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C et al.:** Practice Parameter: Management of Dementia (An Evidence-Based Review). *Neurology* 2001;56(9):1154-1166. FALTAN DATOS
- Di Maio L, Squitieri F et al.:** Suicide risk in Huntington's disease. *J Medical Genet* 1993;30:293-295.
- Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M et al.:** Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46: 1625-1632.
- Dubois B, Albert ML:** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's? *Disease Lancet Neurol* 2004;3:246-248.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A et al.:** Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2509-2518.
- Erkinjuntii T, Inzitari D, Pantoni L et al.:** Research Criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neurol Transm* 2000;59(suppl 2):23-30.
- Erkinjuntii T, Kurz A, Gauthier S et al.:** Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359(9314):1283-1290.
- Ertekin-Taner N:** Genetics of Alzheimer's Disease: A Centennial Review. *Neurol Clin* 2007;25:611-667.
- Fabbrini G et al.:** Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23(1):41-43.
- Factor SA et al.:** Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1): 544-546.
- Farlow M, Gracon SI, Hershey LA et al.:** A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1992;268(18):2523-2529.
- Ferman TJ, Boeve BF:** Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin* 2007;3:741-760.
- Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C:** Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005;230:151-155.
- Fernandez M et al.:** Hereditary benign chorea: clinical and genetic features of a distinct disease. *Neurology* 2001;57(1): 106-110.
- Ferro JM, Pinto AN, Falcao I et al.:** Diagnosis of stroke in the non neurologist. A validation study. *Stroke* 1998;29:1106-1109.
- Filley CM:** Neurobehavioral Aspects of Cerebral White Matter Disorders. En: Fogel BS, Schiffer RB (eds). *Neuropsychiatry*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996:913-933.
- Folstein S, Chase G et al.:** HD in Maryland: Clinical aspect of racial variation. *Am J Hum Genet* 1987;41:168-179.
- Foti D, Cummings J:** Neurobehavioral aspects of movement disorders. In: *Movement disorders: neurologic principals and practice*. McGraw-Hill Companies Inc., 1997:15-30.
- Gajdusek DC, Zigas V:** Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257(20):974-978.
- Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ:** Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol* 2001;58: 186-190.

- Gao S, Hendrie HC, Hall KS *et al.*: "The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis". *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(9): 809-815.
- Goizet C, Lesca G, Durr A: Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 2002;59(9):1330-1336.
- Goldman J: Frontotemporal Dementia: Genetics and Genetic Counseling Dilemmas. *The Neurologist* 2004;10:227- 234.
- Gomez-Tortosa E *et al.*: alpha-Synuclein immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staging and comparison with ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000;99(4):352-357.
- Gordon W, Illes J: Neurolinguistic characteristics of language production in Huntington's disease. A preliminary report. *Brain Lang* 1987;31:1-10.
- Graff-Radford NR: Normal pressure hydrocephalus. *Neurologist* 1999;5:194-204.
- Graff-Radford NR, Woodruff BK: Frontotemporal dementia. *Semin Neurol* 2007; 1:48-57.
- Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB *et al.*: Donepezil therapy in clinical practice: a randomized cross-over study. *Arch Neurol* 2000;57(1):94-99.
- Grossberg G, Irwin P, Satlin A *et al.*: Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(4):420-431. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 Nov-Dec; 12(6):679
- Grossman M: Progressive aphasic syndromes: clinical and theoretical advances. *Current Opinion in Neurology* 2002;15: 409-413.
- Hansen L *et al.*: The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990;40(1):1-8.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P *et al.*: Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125(Pt 2):391-403.
- Herholz K, Heide W, Rackl A *et al.*: Regional cerebral blood flow in patients with leukoaraiosis and atherosclerotic carotid artery disease. *Arch Neurol* 1990;47:392-396.
- Hill AF *et al.*: Investigation of variant Creutzfeldt Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353(9148):183-189.
- Hogan DB, Jennett P, Freter S *et al.*: Recommendations of the Canadian Consensus Conference on Dementia-dissemination, implementation, and evaluation of impact. *Can J Neurol Sci* 2001;(suppl 1):S115-S121.
- Holland NR *et al.*: Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994;44 (3 Pt 1):507-514.
- Huang X, Chen P *et al.*: ApoE's Role in Dementia in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis: P03.040. *Neurology* 2004; 62(supl 7):206-207.
- Huber S, Paulson G: Memory impairment associated with progression of Huntington's disease. *Cortex* 1987;23:275-283.
- Hughes AJ, Daniel SE *et al.*: A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
- Hsiao K *et al.*: Mutant prion proteins in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles. *Nat Genet* 1992;1(1):68-71.
- Institute of Physicians Postgraduate Press. New paradigms in the treatment of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):2002-2013.
- Inzitari D, Erkinjuntii T, Tallin A *et al.*: Subcortical vascular dementia a specific target for clinical trials. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:262-272.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC *et al.*: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
- Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD *et al.*: Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65:1227-1231.
- Johnson RT, McArthur JC, Narayan O: The neurobiology of human immunodeficiency virus infections. *FASEB J* 1988; 2(14):2970-2981.
- Jorm AF, Jolley D: The Incidence Of Dementia: A Meta-Analysis. *Neurology* 1998;51(3):728-733.
- Josiassen R, Curry L *et al.*: Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1983; 40:791-796.
- Kalra S, Bergeron C, Lang AE: Lewy body disease and dementia. A review. *Arch Intern Med* 1996;156(5):487-493.
- Kaye JA, Oken BS, Howieson DB *et al.*: Neurologic evaluation of the optimally healthy oldest old. *Arch Neurol* 1994; 51:1205-1211.
- Kavirajan H, Schneider LS: Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-792.
- Kertesz A, Munoz DG: Frontotemporal dementia. *Med Clin N Am* 2002;86:501-518.
- Kiloh L: "Pseudodementia". *Acta Psychiatr Scand* 1961;37: 336-351.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N *et al.*: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997;278:1327-1332.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A *et al.*: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
- Knopman DS, Dekosky ST, Cummins JL *et al.*: Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2001;56:1143-1153.
- Kosaka K: Diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 2000;20(suppl):S73-S78.
- Kreffit T, Graff-Radford NR, Lucas JA *et al.*: Normal pressure hydrocephalus and large heads sizes. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:35-37.
- Kuzis G, Sabe L *et al.*: Cognitive function in major depression and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54:982-986.
- Lee HS *et al.*: Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis* 2001;183(2):192-196.
- Leentgens AFG, Van Der Akker M *et al.*: Higher incidence of preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders* 2003;18:414-418.
- Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP: Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology* 1990;40:911-918.
- Leroi I, Michalon M: Treatment of the psychiatric manifestations of Huntington's disease: A review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43:933-940.
- Levy ML, Miller BL, Cummings JL *et al.*: Alzheimer disease and frontotemporal dementias: behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996;53:687-690.
- Li J, Ma J, Potter H: Identification and expression analysis of a potential familial Alzheimer disease gene on chromosome

- 1 related to AD3. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(26):12180-12184.
- Lisanby SH, McDonald WM et al.:** Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. J Neural Transm Suppl 1993;40:13-21.
- Lopera F, Ardila A, Martínez A, et al.:** Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA 1997;277(10):793-799.
- Loy C, Schneider L:** Galantamina para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.)
- Lugaresi E et al.:** Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med 1986;315(16):997-1003.
- Lund and Manchester Groups. Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418.
- Maat-Kievit A et al.:** Predictability of age at onset in Huntington disease in the Dutch population. Medicine (Baltimore) 2002;81(4):251-259.
- Maelicke A, Coban T, Storch A et al.:** Allosteric modulation of Torpedo nicotinic acetylcholine receptor ion channel activity by noncompetitive agonists. J Recept Signal Transduct Res 1997;17(1-3):11-28.
- Malouf R, Birks J:** Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD004395.
- Marder K et al.:** Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. Neurology 2000;54(2):452-458.
- Marder K:** Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind parallel-group, placebo controlled study. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6(5):364-373.
- Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P et al.:** The value of supplemental prognosis tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005;57:S217-S228.
- Martins C, Oulhaj A, de Jager, CA et al.:** APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: A non-linear model. Neurology 2005;65(12):1888-1893.
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr:** The familial occurrence of Creutzfeldt Jakob disease and Alzheimer's disease. Brain 1981;104(3):535-558.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA et al.:** Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82(12):4245-4249.
- Mattson MP:** Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature 2004;430: 631-639.
- McArthur JC:** Neurologic manifestations of AIDS. Medicine (Baltimore) 1987;66 (6):407-437.
- McGirt MJ, Coon AL, Thomas G et al.:** Diagnosis, treatment and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2005;57:699-705.
- McKahn G et al.:** "Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Workgroup on Alzheimer's Disease". Neurology 1984;24:939-944.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M et al.:** Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. Arch Neurol 2001;58:1803-1809.
- McKeith IG et al.:** Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47(5):1113-1124.
- McKeith I:** Galantamine for vascular dementia. Lancet Neurol 2002;1(4):210.
- McKeith I et al.:** Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 2007;6(4):305-313.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N:** Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003154.
- Mendez MF, Perryman KM:** Neuropsychiatric Features of Frontotemporal Dementia: Evaluation of Consensus Criteria and Review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14(4):424-429.
- Mesulam MM:** Primary Progressive Aphasia. A Language-Based dementia. N Engl J Med 2003;349:1532-1542.
- Meyers BS:** "Depression and Dementia: Comorbidities, Identification, and Treatment". J Geriatr Psychiatry Neurol 1998;11:201-205.
- Mishima K et al.:** "Morning Bright Light Therapy for Sleep and Behavior Disorders in Elderly Patients with Dementia". Acta Psychiatr Scand 1994;89(1):1-7.
- Mizutani T et al.:** Panencephalopathic type of Creutzfeldt Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44 (2):103-115.
- Morris HR, Khan MN, Janssen JC et al.:** The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. Arch Neurol 2001;58(11):1813.
- Muñoz DG, Dickson DW, Bergeron C et al.:** The Neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. Annals of Neurology 2003;54(suppl 5):S24-S28.
- Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW et al.:** Apolipoprotein E epsilon 4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. Neurology 1996;46:673-677.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW:** The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol 1986;19(6):517-524.
- Nehl C, Paulsen J:** Huntington Study Group. Cognitive and psychiatric aspects of Huntington's disease contribute to functional capacity. J Nerv Ment Dis 2004;192:72-74.
- Nelson NW:** Differential diagnosis of Alzheimer's dementia and vascular dementia. Dis Mon 2007;53(3):148-151.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al.:** Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial. Stroke 2002;33(7):1834-1839.
- Owen AM, James M et al.:** Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of parkinson's disease. Brain 1992;115: 1727-1751.
- Pallas M, Camins A:** Molecular and biochemical features in Alzheimer's disease. Curr Pharm Des 2006;12(33):4389-4408.
- Palmer K, Berger AK, Monastero R et al.:** Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology 2007;68:1596-1602.
- Pantoni L, García JH, Gutierrez JA:** Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. Stroke 1996;27:1641-1647.
- Pereira EF, Reinhardt-Maelicke S, Schrattenholz A et al.:** Identification and functional characterization of a new agonist site on nicotinic acetylcholine receptors of cultured hippocampal neurons. J Pharmacol Exp Ther 1993;265(3):1474-1491.
- Perry RH et al.:** Senile dementia of Lewy body type and spectrum of Lewy body disease. Lancet 1989;1(8646):1088.
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR et al.:** Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14(8):704-715.

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.*: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M *et al.*: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:133-142.
- Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- Poewe W, Wolters E, Emre M *et al.*: EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006;21(4):456-461.
- Poser S *et al.*: How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Brain* 1999;122(Pt 12):2345-2351.
- Price RW, Brew BJ: The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988;158(5):1079-1083.
- Qiu Z, Kivipelto M, Agüero-Torres H *et al.*: Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen Project: variation by age and sex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:828-833.
- Reading PJ, Luce AK, Mckeith IG: Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis in cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16:1171-1174.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ *et al.*: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1136-1139.
- Reisberg B: Memantine in the treatment of moderate to severe dementia. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-1341.
- Remy P, Doder M *et al.*: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-1322.
- Reynolds CF: "Depression: Making the Diagnosis and Using SSRIs in the Older Patient". *Geriatrics* 1996;51:28-34.
- Ring HA, Bench CJ *et al.*: Depression in Parkinson's disease: a positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994;165:333-339.
- Ritchie CW, Ames D, Clayton T *et al.*: Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(4): 358-369.
- Robles Bayón A: Otras demencias degenerativas de predominio cortical: demencia con cuerpos de Lewy, demencias de comienzo focal, atrofas lobulares y otras demencias infrecuentes. En: Alberca Serrano R: *Demencias: diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson, 1998:189-216.
- Rogers SL, Friedhoff LT: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996;7(6):293-303.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntii T *et al.*: Vascular Dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN Interlational Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- Roman GC: Vascular dementia. Advances in nosology, diagnosis, treatment and prevention. *Panminerva Med* 2004;46(4):207-215.
- Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W *et al.*: Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology* 2002;58(11):1608-1615.
- Rosenblatt A *et al.*: The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology* 2006;66(7):1016-1020.
- Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM: Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16(3):143-149.
- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A *et al.*: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial [see comments] *BMJ* 1999;318(7184):633-638.
- Rubinsztein DC *et al.*: Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet* 1996;59(1):16-22.
- Sah DW: Therapeutic potential of RNA interference for neurological disorders. *Life Sci* 2006;79(19):1773-1780.
- Salmon DP, Filoteo JV: Neuropsychology of cortical versus subcortical dementia syndromes. *Semin Neurol* 2007;27(1):7-21.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG *et al.*: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336(17):1216-1222.
- Saunders AM, Schmechel K, Breitner JC *et al.*: Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet* 1993;342:710-711.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D *et al.*: Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- Scarmeas N, Honig Lawrence S: Frontotemporal degenerative dementias. *Clinical Neuroscience Research* 2004;3:449-460.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W *et al.*: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400(6740):173-177.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS *et al.*: CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355(15):1525-1538.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):191-210.
- Schneider J, Arvanitakis Z, Bang W *et al.*: Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197-2204.
- Schuerman AG, Van Der Akker M *et al.*: Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501-1504.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y *et al.*: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375(6534):754-760.
- Shore WS, Williams MA, Kuhlemeier KV *et al.*: A comparison of gait assessment methods: Tinetti and GAITRit electronic walk way. *Journal of the American Geriatric Association* 2005;53:2044-2045.
- Siemers ER, Quinn JF, Kaye J *et al.*: Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66(4):602-604.
- Simard M, van Reekum R: The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(4):409-425.
- Singleton AB *et al.*: Clinical and neuropathological correlates of apolipoprotein E genotype in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(4):167-175.

- Sjogren M, Andersen C:** Frontotemporal dementia - A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development* 2002; 127(2006):180-187.
- Skoog I:** Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1998;17:2-9.
- Small GW, Rabins PV, Barry PP et al.:** Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society *JAMA*. 1997;278(16):1363-1371.
- Smith AD, Johnston C, Sim E et al.:** Protective effect of apo epsilon 2 in Alzheimer's disease. Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA). *Lancet* 1994; 344:473-474.
- Smith M, Buckwalter K:** Behaviors associated with dementia: whether resisting care or exhibiting apathy, an older adult with dementia is attempting communication. Nurses and other caregivers must learn to 'hear' this language. *Am J Nurs* 2005;105(7):40-52.
- Snider WD et al.:** Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14(4):403-418.
- Snowden J, Neary D, Mann D:** *Fronto-Temporal Lobar Degeneration. Fronto-temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia*, Hong Kong, ed. Churchill Livingstone, 1996.
- Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M et al.:** Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Neurobiol* 1998;95:7737-7741.
- Staekenborg S, van der Flier W, van Straaten E et al.:** Neurological Signs in Relation to Type of Cerebrovascular Disease in Vascular Dementia. *Stroke* 2008;39:317-322.
- Stern Y, Hesdorffer D, Sano M et al.:** Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40(1):8-14.
- Stevens M, van Duijn CM et al.:** Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology* 1997;48:1526-1529.
- St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ et al.:** The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987;235(4791):885-890.
- Takeda A, Loveman E, Clegg A et al.:** A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(1):17-28.
- Takeshi Tabira, Hideo Hara:** *Oral Abeta vaccine is safe and effective. Neurobiology of Aging*, volume 25, number S2, July 2004, page 64.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D et al.:** The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1996;53:175-179.
- Tariot PN, Schneider L, Katz IR et al.:** Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(9):767-76. Epub 2006 Aug 11. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Nov;14(11):988.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983.
- Tierney MC et al.:** "The NINCDS-ADRDA Work Group Criteria for the Clinical Diagnosis of Probable Alzheimer's Disease: a Clinicopathologic Study of 57 Cases". *Neurology* 1988;38:359-364.
- Tison F, Dartigues J et al.:** Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995;45:705-708.
- Tsuang DW et al.:** Familial dementia with lewy bodies: a clinical and neuropathological study of 2 families. *Arch Neurol* 2002;59(10):1622-1630.
- Twamley E, Bondi M:** The differential diagnosis of dementia. En: Ricker JH (ed.): *Differential diagnosis in adult neuropsychological assessment*, New York, Springer Publishing Company, Inc, 2004.
- van Swieten JC, Rosso SM, van Herpen E et al.:** Phenotypic variation in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):261-264.
- Vanneste J, Augutijn P, Dirven C et al.:** Shunting normal pressure hydrocephalus (1982) do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology* 1992;42:54-59.
- Vanneste JA:** Diagnosis and management of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000;247:514.
- Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D et al.:** Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. *European Journal of Human Genetics* 2002; 10:399-405.
- Viskontas IV, Miller BL:** Frontotemporal dementia. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(2):87-108.
- Vogel T, Benetos A, Verreault R et al.:** Risk factors for Alzheimer: towards prevention? *Presse Med* 2006;35(9 Pt 2):1309-1316.
- Voon V, Lang A:** Antidepressants in the Treatment of Psychosis With Comorbid Depression in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:90-92.
- Warner J, Butler R:** "Alzheimer's Disease". *Clinical Evidence* 1999;2:343-346.
- Watson D, Castano E, Kokjohn TA et al.:** Physicochemical characteristics of soluble oligomeric Abeta and their pathologic role in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2005; 27(8):869-881.
- Watt D, Sellar A:** A clinico-genetic study of psychiatric disorder in Huntington's chorea. *Psychol Med Monograph* 1993;23(suppl):1-46.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE et al.:** Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:178-183.
- Weintraub D, Stern MB:** Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:844-851.
- Wesnes KA, McKeith I, Edgar C et al.:** Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 2005;65(10):1654-1656.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC et al.:** Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983;13:243-248.
- Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C et al.:** Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurol Scand* 1986;73:566-573.
- Will RG et al.:** A new variant of Creutzfeldt Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-925.
- Will RG et al.:** Cerebrospinal-fluid test for new-variant Creutzfeldt Jakob disease. *Lancet* 1996;348(9032):955.
- Wilson R, Como P et al.:** Memory failure in Huntington's disease. *J Clin Exp Neurol* 1987;9:147-154.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S et al.:** Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367(9516):1057-1065. Erratum in: *Lancet*. 2006 Jun 17; 367(9527):1980. *Lancet* 2006 Nov 11; 368(9548):1650.

- Winblad B, Wimo A, Engedal K *et al.***: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(5-6):353-363.
- Winblad B, Cummings J *et al.***: IDEAL: a 24 week placebo controlled study of the first transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule. Oral Presentation at the 10th International Congress of Alzheimer's and Related Disorders (ICAD), Madrid, Spain, 19 July 2007.
- Winblad B, Poritis N.** Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(2):135-146.
- Won Seo S, Hwa Lee B, Kim EJ *et al.***: Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke* 2007;38(6):1730-1731.
- Wszolek ZK, Tsuboi Y, Ghetti B *et al.***: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:30.
- Yanagihara T.** Vascular dementia in Japan. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:24-28.
- Yiloski R, Yiloski A, Erkinjuntii T *et al.***: White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993;50: 818-824.
- Zeidler M *et al.***: New variant Creutzfeldt Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997;350 (9082):903-907.
- Zerr I *et al.***: Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2002;55(6):811-815.
- Zuccato C *et al.***: Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001;293 (5529):493-498.
- Zweig RM, Cardillo JE *et al.***: The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:986-991.

Líquido cefalorraquídeo

Luis Alfredo Villa López, Manuel Yepes Sanz

Se estima que 80% del contenido intracraneal está constituido por masa encefálica y que el 20% restante está formado por líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre (Carpenter, 1991). Las primeras descripciones del LCR y del sistema ventricular las realizaron Andreas Vesalius y Varolio, en el siglo XVI. Sin embargo, sólo hasta 1825, Magendie lo llamó por vez primera líquido cefalorraquídeo o líquido cerebroespinal. Se considera que una de las principales funciones del LCR es amortiguar el encéfalo para protegerlo, entre otros, de traumatismo mecánico (Brodgelt y Stoodley, 2007). El peso de un cerebro promedio es 1 500 g en el aire y cuando se sumerge en LCR es sólo 50 g. Otras de las funciones del LCR son eliminar productos metabólicos y de deshecho que pasan de la sangre hacia el cerebro, servir de conexión entre el cerebro y el sistema endocrino, y controlar el microambiente que rodea a las células nerviosas y a la glia (Snell, 1986). Además, se ha postulado que el LCR actúa como un sistema linfático en el sistema nervioso central; asimismo, tiene una función reguladora de la homeostasia hormonal y del neurodesarrollo (Johansson *et al.*, 2008; Johnson y Gross, 1993; Thompson y Johnson, 1982).

FISIOLOGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Formación y composición

Un adulto de tamaño promedio tiene entre 90 y 150 mL de LCR, de los cuales alrededor de 35 mL o 25 a 30% se encuentran en el sistema ventricular, 30 a 70 mL en el conducto espinal, y el volumen restante en el espacio subaracnoideo. La densidad del LCR oscila entre 1.003 a 1.008 g/cm³. Como se analizará más adelante, en comparación con el plasma, el LCR tiene una concentración baja de proteínas, glucosa y potasio, y una alta de cloruro. La proteína β -2 transferrina se encuentra únicamente en el LCR, en la perilinfa y en el fluido intraocular. En consecuencia, su detección es importante para confirmar la presencia de una fistula de LCR (Thompson y Keir, 1990; Thompson, 1995; Thompson y Freedman, 2006).

El LCR se produce a una velocidad de 0.35 mL/min, 20 mL/hora o 500 mL/día en los plexos coroideos (70%) y en algunos lugares extracoroideos (30%). Además, cerca de 10 a 30% del LCR se produce por movimiento de líquido intersticial. Los plexos coroideos tienen un flujo sanguíneo 10 veces mayor que la corteza cerebral, lo cual les permite producir LCR a una velocidad más rápida que la de cualquier otro epitelio secretor.

Plexos coroideos

Los plexos coroideos, constituidos por epitelio coroideo, vasos sanguíneos y tejido conectivo intersticial, se sitúan en las astas temporales de los ventrículos laterales, en las porciones posteriores del tercer ventrículo y en el techo del cuarto ventrículo. Están formados por la invaginación de estroma pial altamente vascularizado, en el cual las células epiteliales están unidas por uniones apretadas que solamente permiten el paso de moléculas hidrofílicas, formando de esta manera una barrera que separa el LCR del líquido intersticial. El flujo sanguíneo de los plexos coroideos está dado por las arterias coroidal (originada de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna) y coroidal posterior lateral (originada en la arteria cerebral posterior). De la misma manera, las arterias coroidales posteriores mediales y la arteria cerebelosa posterior inferior irrigan el plexo coroideo del tercer y cuarto ventrículos, respectivamente. El epitelio coroideo está formado por células cuboidales simples cubiertas con cilios y con numerosas proyecciones, lo que resulta en una superficie aproximada de 200 cm² para una masa de solamente 2 g. Hay tres barreras funcionales a nivel del plexo coroideo: las uniones apretadas que limitan el movimiento pericelular, una barrera metabólica (formada principalmente por peptidasas) que se encarga de la degradación de proteínas, y una barrera celular compuesta por sistemas de transporte que regulan el movimiento transcelular desde y hacia el LCR.

Secreción de líquido cefalorraquídeo

La principal función de los plexos coroideos es la secreción de LCR. La composición de este último (cuadro 5-1) sugiere que el LCR es una secreción cuya composición

Cuadro 5-1. Composición normal del líquido cefalorraquídeo

Osmolaridad	295 mOsm/L
Contenido de agua	99%
Sodio	138 mEq/L
Potasio	2.8 mEq/L
Calcio	2.1 mEq/L
Magnesio	2.3 mEq/L
Cloro	119 mEq/L
Bicarbonato	22 mEq/L
pH	7.33
Glucosa	60 mg/dL
Lactato	1.6 mEq/L
Piruvato	0.08 mEq/L
Lactato/piruvato	26
Proteínas totales	35 mg/dL
Prealbúmina	4%
Albumina	65%
α -1 globulina	4%
α -2 globulina	8%
β -globulina	12%
δ -globulina	7%
IgG	1.2 mg/dL
IgA	0.2 mg/dL
IgM	0.06 mg/dL

está determinada por procesos de transporte activo regulados enzimáticamente, y no un ultrafiltrado plasmático como se consideró durante mucho tiempo. La hidrólisis de ATP se utiliza para generar un flujo unidireccional de sodio, cloruro y bicarbonato a través de la capa epitelial de los plexos coroideos, lo cual deriva en el movimiento transcelular de agua por osmosis. En la actualidad se está investigando de manera muy activa la presencia de un grupo de conductos de agua conocidos como acuaporinas; de éstas, el tipo 1 se encuentra en la superficie apical de los plexos coroideos y la tipo 4 se localiza en los podocitos de los astrocitos. Por último, la enzima anhidrasa carbónica que se halla en los plexos coroideos, cataliza la formación de ácido carbónico a partir de agua y bióxido de carbono. A continuación, el ácido carbónico se disocia en bicarbonato e hidrogeniones, en un proceso de vital importancia para la regulación del pH del LCR.

Circulación y absorción

El LCR circula desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo a través del agujero de Monro y al cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. A partir del cuarto ventrículo, el LCR sale por los orificios lateral (Luschka) y medio (Magendie) para alcanzar la cisterna magna y el espacio subaracnoideo espinal. Luego de circular por el espacio subaracnoideo que rodea al cerebro y a la médula espinal, el LCR retorna al sistema venoso en forma pasiva a través de las vellosidades aracnoideas, mediante un mecanismo que depende de los cambios en la presión hidrostática. De esta manera, el paso de LCR a través de las vellosidades aracnoideas comienza cuando la presión del LCR es mayor que la presión venosa y se suspende cuando ésta es igual o inferior a la presión del LCR (Fishman, 1980). Además, algunas características de la superficie ventricular y de las meníngeas influyen de manera determinante en la circulación y absorción del LCR.

Características de la superficie ventricular que determinan el flujo de LCR

La pared de los ventrículos y del conducto espinal central están cubiertas por una capa continua de células endoteliales, ocasionalmente mezcladas con tanicitos, que se encuentran conectadas por uniones apretadas y también poseen abundantes uniones permeables que permiten la comunicación entre el LCR y el compartimiento extracelular. Este epitelio tiene cilios, lo que contribuye a mantener la dirección del flujo del LCR. Los tanicitos son formas especializadas de las células endoteliales que se proyectan hacia el cerebro, donde de manera típica se adhieren a los vasos sanguíneos. Estas células son en especial abundantes en el tercer ventrículo y en la eminencia media del hipotálamo, donde se cree cumplen una función básica en la regulación de la función neuroendocrina.

Importancia de las meninges en la circulación del LCR

La capa celular de la aracnoidea tiene una participación importante en la circulación del LCR. Según esto, anomalías anatómicas en esta estructura se relacionan con el desarrollo de hidrocefalia congénita y con la formación de quistes aracnoideos. La aracnoidea posee estructuras ricas en fibroblastos y colágeno que forman trabéculas en el espacio subaracnoideo que, en condiciones normales, permiten el flujo del LCR. No obstante, hay una evidencia cada vez mayor que anomalías en estas trabéculas dan por resultado enlentecimiento del flujo del LCR con desarrollo de hidrocefalia e hipertensión intracraneal. También hay que tener en cuenta que la relación entre los vasos sanguíneos y las meninges tiene una importancia fundamental para regular el movimiento de agua en el sistema nervioso central. Cuando los vasos sanguíneos penetran el cerebro y la médula espinal, pierden su capa pial, formándose un espacio entre el vaso sanguíneo y el tejido adyacente conocido como espacio de Virchow-Robin. Numerosos estudios bioquímicos y neurorradiológicos han demostrado que estos espacios constituyen una comunicación directa entre el espacio subaracnoideo y el tejido cerebral o de la médula espinal. En ocasiones, es posible detectar ensanchamiento de estos espacios. Aunque la fisiopatología de estos cambios se desconoce hasta el momento, se ha postulado que pueden ser la consecuencia de obstrucción del espacio perivascular durante estadios tempranos de hipertensión intracraneal, o simplemente el producto de ectasia vascular o de arterias anormalmente permeables.

Flujo de LCR en los ventrículos

El LCR se mueve de una manera pulsátil entre los diferentes compartimentos en una dirección determinada, entre otras, por los gradientes de presión existentes entre el espacio subaracnoideo, los senos venosos y los espacios linfáticos, al igual que los movimientos respiratorios y cardíacos. La posición corporal tiene un efecto importante en la dirección del flujo de LCR. De acuerdo a lo anterior, cuando una persona se encuentra de pie, el movimiento de LCR entre la bóveda craneal y el compartimiento espinal

disminuye aproximadamente un 50%, con un aumento compensatorio en el flujo venoso hacia los plexos vertebrales y una disminución simultánea en el flujo a través de las venas yugulares internas. Otros factores que determinan el flujo ventricular de LCR son la respiración y la maniobra de Valsalva.

Movimiento del LCR en los espacios subaracnoideo craneal y espinal

Múltiples estudios de anatomopatología y de radiología han demostrado que el LCR se mueve con rapidez en las cisternas basales y lentamente en el espacio subaracnoideo de la convexidad cortical, permitiendo la absorción en los senos venosos duros. Por el contrario, las pruebas disponibles hasta el momento respaldan la hipótesis de que el conducto central no tiene un papel significativo en el flujo del LCR.

Absorción del LCR

La reabsorción del LCR a la circulación ocurre a través de las granulaciones aracnoideas en el seno sagital superior, los linfáticos de la placa cribiforme y los ángulos subaracnoideos de las raíces nerviosas. Las granulaciones o cuerpos aracnoideos se forman a partir de la dilatación masiva del espacio subaracnoideo dentro de las vellosidades aracnoideas. Las granulaciones aracnoideas se comienzan a observar aproximadamente hacia los 18 meses de vida, en tanto que las vellosidades aracnoideas se detectan en etapas más tempranas a partir del nacimiento. En contraste, la placa cribiforme es la región más importante para la absorción extracraneal de LCR.

Presión

En la posición de decúbito lateral, la presión del LCR es 50 a 200 mm de LCR (4 a 15 mm Hg). Esta presión disminuye durante la inspiración y aumenta con la espiración y la compresión yugular (maniobra de Queckenstedt). Un análisis detallado de las diferentes pulsaciones observadas en el LCR, en condiciones fisiológicas y patológicas, se presenta en el capítulo *Hipertensión intracraneal*, de este libro.

ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

En el estudio del LCR deben tenerse en cuenta: aspecto, color, contenido proteico (proteinorraquia), concentración de glucosa (glucorraquia), celularidad, estudio bacteriológico, reacciones serológicas y marcadores tumorales, entre otros.

Aspecto

Normalmente, el líquido cefalorraquídeo debe ser claro y cristalino ("cristal de roca"). Como se resume en el cuadro 5-2, bajo condiciones normales el contenido de células, todas ellas mononucleares, debe ser $\leq 4/\text{mm}^3$. El

LCR se torna turbio con la presencia de más de 200 células blancas por mm^3 o más de 500 eritrocitos por mm^3 . De la misma manera, un aumento en la concentración de proteínas (proteinorraquia) puede cambiar el aspecto del LCR. Recuérdese que el aspecto del LCR puede tornarse viscoso en pacientes con criptococosis o en aquellos con tumores productores de mucina (p. ej., cáncer de colon).

Color

El color del líquido cefalorraquídeo puede cambiar de acuerdo a la presencia de productos de degradación de la hemoglobina (p. ej., durante una hemorragia subaracnoidea, HSA). El primer pigmento en aparecer luego de la rotura de un eritrocito en el LCR es la oxihemoglobina. Su presencia en el LCR, caracterizada por un tinte de color anaranjado o rosado, se detecta en las primeras dos horas después de la lisis de la célula roja, alcanza un máximo a las 36 h y desaparece luego de 7 a 10 días. En contraste, la presencia de bilirrubina, caracterizada por un color amarillo, puede no hacerse evidente sino hasta 6 a 12 h horas después de la lisis del eritrocito. Debe recordarse que la detección de bilirrubina en el LCR no implica necesariamente la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Éste es el caso de pacientes con ictericia grave, en quienes se ha demostrado que tanto la bilirrubina conjugada como la no conjugada pueden entrar al LCR. La metahemoglobina es otro pigmento que puede detectarse en el LCR; ésta es un producto de degradación de la hemoglobina que se puede encontrar en hematomas crónicos o en sangre que por alguna razón ha sido rodeada por una membrana. Su presencia se manifiesta por una coloración oscura del LCR (Feske, 1996). La presencia de melanina (p. ej., en pacientes con melanomas localizados en el sistema nervioso central) también puede producir una coloración oscura del LCR.

Celularidad

En general, una muestra de LCR no debe contener más de 4 células blancas por mm^3 , todas ellas linfocitos pequeños no activados. Un número mayor de células, llamado pleocitosis, debe considerarse como patológico. De igual modo, aunque la presencia de cualquier número de polimorfonucleares (neutrófilos) en el LCR es considerada patológica, debe recordarse que en algunos pacientes con necrosis tisular debida a infartos cerebrales, neoplasias del sistema nervioso central o luego de anestesia epidural, es posible observar un aumento inespecífico en el número de neutrófilos, por lo general 5 a 20 mm^3 (Fishman, 1980; Feske, 1996). También debe tenerse en cuenta que la presencia de eritrocitos en el LCR (p. ej., después de una hemorragia subaracnoidea) produce un incremento en el número de células blancas, sin que ello signifique la presencia de una infección o proceso inflamatorio en el sistema nervioso central. En pacientes con un cuadro hemático normal, por cada 700 eritrocitos se

Cuadro 5-2 Características del LCR en diferentes enfermedades

Entidad	Aspecto	Presión (mm Hg)	Células (mm ³)	Proteínas (mg/dL)	Otros datos
Normal lumbar	Cristal de roca	70 a 200	< 4	35	Glucosa < 60 mg/dL
Normal ventricular	Cristal de roca	70 a 190	< 4	5 a 15	Glucosa < 60 mg/dL
Punción traumática	Sanguinolento	Normal	1 célula blanca/700 eritrocitos	1 mg dL/1 000 eritrocitos	Sobrenadante xantocrómico
HSA	Xantocrómico	Ligeramente alta	Eritrocitos crenados	Ligeramente aumentadas	Sobrenadante xantocrómico
Meningitis purulenta aguda	Turbio o purulento	Ligeramente alta	PMN 1 000/mm ³	Altas	Glucosa baja, bacteriológico positivo
Meningitis TBC	Claro o forma retículo	Alta	100 a 500 linfocitos	Altas	BK positivo Glucosa baja
Meningitis micóticas	Claro	Alta	150 a 300 linfocitos	Altas	Glucosa baja, estudio micológico positivo
Neurocisticercosis	Claro	Alta o normal	10 a 2 000 linfocitos	Altas	Glucosa baja, estudios inmunológicos positivos
Meningitis viral	Claro	Normal	100 linfocitos	Altas o normales	Glucosa normal
Herpes simple	Normal	Normal	50 a 500 linfocitos	Normal	Eritrocitos, estudios inmunitarios positivos
Absceso cerebral	Claro o turbio	Muy alta	PMN	Altas	Glucosa normal o baja
Tumor cerebral	Normal	Muy alta	Altas o normales	Altas o normales	Citología positiva
SIDA	—	—	—	—	Normal o anormal según la complicación
Epilepsia	—	Normal	Normal	Normal	—
Estado posictal	—	Normal	Pleocitosis leve	Normal	Glucosa normal
Esclerosis múltiple	—	Normal	Usualmente normal	Altas (γ-globulinas)	Anormalidades no especificadas
Síndrome de Guillain-Barré	Claro	Normal	Normal	Elevadas IgM e IgA	Disociación proteínas-células

encuentra una célula blanca. Por ejemplo, un paciente con 700 eritrocitos en el LCR y 100 células blancas, realmente tiene 99 células blancas, ya que una de ellas es producto de la presencia de eritrocitos (Fishman, 1980; Zurek, 1994). En sujetos con anemia, leucopenia o leucocitosis es preferible utilizar la siguiente fórmula:

$$B = BL - (BS \times EL/ES)$$

donde B = número real de células blancas en el LCR, BL = número total de células blancas en el LCR, BS = número total de células blancas en la sangre periférica; EL = número total de eritrocitos en el LCR y ES = número total de eritrocitos en la sangre.

La presencia de pleocitosis con predominio de polimorfnucleares sugiere el diagnóstico de una infección bacteriana, el comienzo de una infección viral o, en ocasiones, la presencia de tumores o infartos. Otras entidades que pueden aumentar el número de neutrófilos en el LCR son: infecciones granulomatosas (como histoplasmosis y tuberculosis, entre otros), focos de infección en áreas parameningeas (p. ej., sinusitis etmoidal), embolias sépticas con formación de abscesos cerebrales y empiemas subdurales, entre otros. Por el contrario, un aumento en el número de células blancas (linfocitos T) se observa en pacientes con infecciones virales o con procesos inflamatorios no infecciosos (cuadro 5-2). En ocasio-

nes, es importante diferenciar el tipo de linfocitos que se encuentra incrementado; éste es el caso de pacientes con linfoma en las meninges en quienes el aumento de leucocitos en el LCR es típicamente producido por una elevación en la concentración de linfocitos B. En el cuadro 5-2 se resumen las principales características del recuento celular, proteinorraquia y glucorraquia que suelen observarse en pacientes con diferentes enfermedades. Un aumento en el número de eosinófilos en el LCR casi siempre refleja la presencia de enfermedades parasitarias (p. ej., neurocisticercosis) o, en algunos casos, enfermedades neoplásicas (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma y leucemia, entre otros).

Glucosa

La glucosa entra al LCR por medio de un proceso de transporte facilitado. La glucorraquia depende de la velocidad del metabolismo de la glucosa en el LCR y de los niveles de glucemia en la sangre periférica durante las 4 a 6 h previas a la toma de la muestra de LCR. Por esta razón el análisis de la glucorraquia en una muestra de LCR siempre debe relacionarse con el estudio de la concentración de glucosa en una muestra de sangre periférica obtenida máximo 3 h antes de la punción lumbar. La concentración de glucosa en una muestra de LCR, obtenida del espacio subaracnoideo lumbar, debe ser 65% de

la concentración de glucosa en la sangre periférica, esto es 45 a 60 mg/dL. Este porcentaje aumenta si la muestra de LCR se obtiene de niveles más altos (p. ej., del espacio subaracnoideo cervical o de los ventrículos cerebrales). Hipoglucorraquia se define como una relación entre la glucorraquia y la glucemia sanguínea inferior a 0.5. Aunque son muchas las teorías que tratan de explicar esta reducción de la glucorraquia en pacientes con algunas enfermedades del sistema nervioso central (como infecciones bacterianas, meningitis química, hemorragia subaracnoidea, neoplasia, tuberculosis y enfermedades por hongos; cuadro 5-2) probablemente un aumento en el metabolismo de la glucosa en el LCR, combinado con una deficiencia del sistema de transporte de hexosas a través del epitelio coróideo, sea la mejor explicación para este fenómeno. Por el contrario, en pacientes con infecciones virales (con excepción de las producidas por los virus de la varicela, de las paperas y el herpes simple) la glucorraquia es normal (Feske, 1996).

Proteínas

Se estima que 80% de las proteínas presentes en el LCR normal provienen del plasma, en tanto que 20% se sintetizan en el cerebro (Thompson, 1995). En condiciones normales, la proteinorraquia en el espacio subaracnoideo lumbar es de 20 a 40 mg/dL, lo cual es 200 veces menor que la concentración de proteínas en el plasma (7.0 g/dL). Cuando la muestra de LCR se obtiene de la cisterna magna, la proteinorraquia normal es 15 a 25 mg/dL, mientras que en el LCR del espacio intraventricular este valor es 6 a 15 mg/dL. El incremento en la concentración de proteínas en el LCR, llamada hiperproteinorraquia, se presenta como consecuencia de un aumento en la permeabilidad endotelial o por la disminución en la absorción de proteínas en el LCR. Al contrario de las infecciones virales, las bacterianas de manera típica incrementan la proteinorraquia (cuadros 5-2 y 5-3). Aumentos significativos de la proteinorraquia (> 500 mg/dL) también pueden observarse en situaciones como aracnoiditis o hemorragia subaracnoidea, entre otras. En el cuadro 5-3 se resumen algunas enfermedades relacionadas con aumento de la proteinorraquia. En pacientes con bloqueo del espacio subaracnoideo espinal es posible observar una proteinorraquia superior a 1 000 mg/dL, lo cual aumenta en forma significativa la viscosidad del LCR (síndrome de Froin) (Fishman, 1980).

Cuadro 5-3. Algunas enfermedades relacionadas con hiperproteinorraquia

Categoría	Ejemplos
Infecciones Neoplasias Enfermedades de la mielina	Meningitis bacteriana, tuberculosis Carcinomatosis meníngea, leucemia Algunos casos de esclerosis múltiple
Polineuropatías	Síndrome de Guillain-Barré, neuropatía diabética, polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante
Enfermedad cerebrovascular Enfermedad metabólica	Uremia, diabetes, hipotiroidismo

En condiciones normales, la concentración de IgG en el LCR representa 5 a 12% de la proteinorraquia total. En consecuencia, la síntesis intratecal de inmunoglobulinas observada en pacientes con enfermedades inmunitarias del sistema nervioso central también es una causa importante de aumento en la proteinorraquia. Para identificar a los pacientes con síntesis intratecal de IgG es conveniente utilizar el índice de IgG, que se define de la siguiente manera:

$$\frac{\text{IgG en el LCR/IgG en el plasma}}{\text{albúmina en el LCR/albúmina en el plasma}}$$

Aunque normalmente el índice de IgG es ≤ 0.85 , éste puede ser falsamente alto cuando pequeños volúmenes de plasma permiten la entrada de al menos 5 000 a 10 000 células rojas por mm^3 al LCR (p. ej., durante una punción lumbar traumática). Entre las entidades que causan aumento del índice de IgG se encuentran la esclerosis múltiple, la encefalitis progresiva por rubeola, la neurosífilis, la enfermedad de Lyme y las meningitis virales y bacterianas. La presencia de eritrocitos en el LCR (tómese el caso de una hemorragia subaracnoidea) también puede aumentar la proteinorraquia; se estima que por cada 1 000 eritrocitos la proteinorraquia se incrementa en 1 mg/dL. Así, cuando el recuento de eritrocitos es 20 000 y la proteinorraquia es 130, la concentración real de proteínas es 110 mg/dL (Fishman, 1980; Zurek, 1994). La disminución en la proteinorraquia puede ser causada por un descenso en la concentración de proteínas séricas o por un aumento en la eliminación de proteínas del LCR por el sistema venoso. Algunas enfermedades relacionadas con baja proteinorraquia se resumen en el cuadro 5-4.

Citopatología

La evaluación citopatológica del LCR es útil en el diagnóstico de algunas neoplasias del sistema nervioso central tales como carcinomas y linfomas. Sin embargo, debe recordarse que aunque la especificidad de esta prueba es buena, la sensibilidad es baja. De hecho, la sensibilidad de la evaluación citopatológica del LCR está directamente relacionado con el volumen de líquido analizado (Glass *et al.*, 1979).

Marcadores tumorales

Entre los marcadores tumorales que se pueden analizar en el LCR se encuentran la α -fetoproteína, presente en tumores de células germinales, en especial los localizados en la glándula pineal; el antígeno carcinoembrionario, rela-

Cuadro 5-4. Algunas entidades relacionadas con hipoproteinorraquia

Intoxicación por agua Leucemia Hipertensión intracraneal idiopática Hipertiroidismo Fístulas de líquido cefalorraquídeo

cionado con tumores metastásicos de la glándula mamaria, del pulmón y del colon; la gonadotropina coriónica humana, presente en tumores de células germinales y en metástasis de teratoma maligno; la fibronectina, que presenta niveles altos en pacientes con astrocitoma, carcinoma metastásico y leucemia linfoblástica aguda, y las poliaminas (putrescina, espermidina y espermita), que se detectan en pacientes con meduloblastomas.

PUNCIÓN LUMBAR

Indicaciones

La primera punción lumbar fue practicada por Walter Essex Wynter en Londres en 1889. Aunque es un procedimiento utilizado con mucha frecuencia para la extracción y análisis del LCR, también está indicada para la administración de fármacos (p. ej., quimioterapia) en el espacio subaracnoideo o anestesia en el espacio peridural, o como procedimiento diagnóstico, terapéutico o ambos, como en los casos de hidrocefalia de presión normal. La decisión de practicar una punción lumbar radica en el juicio clínico del profesional que atiende el caso (Straus *et al.*, 2006). Este es un procedimiento que debe ser aprendido por todo médico, independientemente de su especialidad, ya que del diagnóstico rápido de ciertas enfermedades, como la meningitis, puede depender la vida de un paciente. Entre las principales indicaciones de la punción está el paciente en quien se sospecha una meningitis. En estos casos, los riesgos del procedimiento son muy bajos comparados con las consecuencias de una enfermedad no tratada (muerte). Otras indicaciones para una punción lumbar son el diagnóstico de HSA, cuando la gammagrafía cerebral es normal, para hacer el análisis citopatológico del LCR en un paciente en quien se sospecha carcinomatosis meníngea, y para el diagnóstico y tratamiento de entidades tales como hidrocefalia de presión normal e hipertensión intracraneal idiopática (Boon *et al.*, 2004).

Contraindicaciones

La presencia de una infección cutánea en la región lumbar contraindica la realización de este procedimiento por la posibilidad de inyectar gérmenes en el espacio subaracnoideo y originar infección. En este caso es preferible realizar una punción cisternal. En pacientes con presión intracraneal alta existe el riesgo de producir una hernia cerebral; aquí, la punción está igualmente contraindicada. Para una descripción de las manifestaciones clínicas de la hipertensión intracraneal véase el capítulo *Hipertensión intracraneal*, en este libro. En caso de ser indispensable practicar este procedimiento en un paciente con manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal, es preferible utilizar una aguja de calibre muy delgado y extraer una cantidad mínima de LCR. El paciente debe mantenerse en observación neurológica durante al menos 24 horas. Recuérdese que en pacientes con bacteriemia existe el riesgo teórico de introducir gérmenes

desde la circulación sanguínea hasta el espacio subaracnoideo. Sin embargo, la presencia de bacteriemia no debe contraindicar la realización de este procedimiento cuando haya una indicación absoluta para su realización (p. ej., en caso de meningitis). La trombocitopenia, sobre todo cuando el recuento plaquetario es inferior a 20 000 mm³, también contraindica la realización de este procedimiento. No obstante, la incidencia de complicaciones hemorrágicas secundarias a una punción lumbar con un recuento plaquetario superior a 27 000 mm³ son mínimas. La punción lumbar también se encuentra contraindicada en pacientes que reciben anticoagulantes. En estos casos, debe administrarse vitamina K, plasma fresco congelado o sulfato de protamina antes de realizar la punción. En sujetos agitados y no colaboradores se prefiere evitar este procedimiento, a menos que haya una indicación absoluta (p. ej., sospecha de meningitis, encefalitis o ambas).

Consideraciones anatómicas

Debe recordarse que la médula espinal llega, en 94% de la población, hasta L1-L2; en las demás personas este nivel se localiza en L2-L3. Por ello, la punción lumbar debe realizarse en un interespcio inferior a este nivel. La línea recta que une las crestas ilíacas pasa por el interespcio L4-L5, que se considera el sitio ideal para hacer una punción lumbar o, en su defecto, un espacio más arriba o uno más abajo (figura 5-1). Antes de alcanzar el espacio subaracnoideo, la aguja penetra las siguientes estructuras anatómicas: la piel, la aponeurosis superficial, el ligamento supraespinoso, el ligamento interespcioso, el ligamento amarillo, el tejido areolar que contiene el plexo venoso vertebral interno, la duramadre y la aracnoides (Snell, 1986; Carpenter, 1991).

Técnica

Lo primero que debe hacerse es explicar al paciente el procedimiento con todos sus riesgos. Aunque la incidencia de complicaciones secundarias a una punción lumbar es muy baja, siempre es aconsejable obtener primero el consentimiento escrito firmado por parte del paciente o de alguno de sus familiares. Empero, en caso de una urgencia (p. ej., en el paciente con alteración del nivel de conciencia en quien se sospecha meningitis) no es necesario obtener consentimiento previo. El médico debe estar asistido al menos por un colaborador que le ayude a colocar y sujetar al paciente. Antes de realizar la punción, es indispensable preparar en forma adecuada la piel con las debidas medidas de asepsia y antisepsia. El lavado debe hacerse en forma concéntrica, iniciando en el sitio de la punción y abarcando un área generosa. La lidocaína es útil como anestésico local, sobre todo en personas no colaboradoras o muy ansiosas. Luego de inyectado el anestésico y teniendo cuidado de no infiltrar el músculo, pues ello resultaría muy doloroso, se palpa el espacio interespcioso, escogiendo el centro de éste como el sitio de la punción. La aguja debe ser de calibre 19 o 21 y debe insertarse con una inclinación cefálica de entre 10

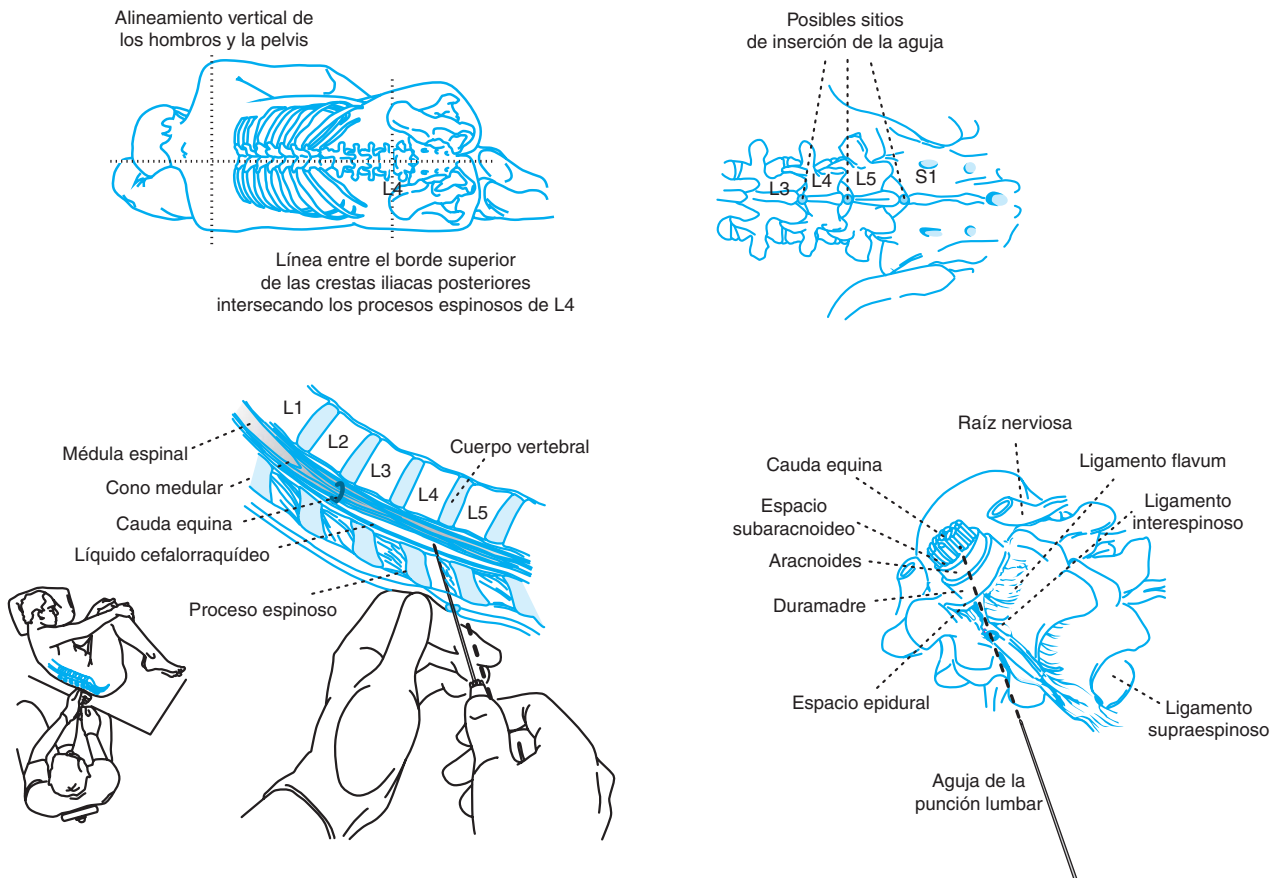


Figura 5-1. Aspectos técnicos y anatómicos para la extracción de líquido cefalorraquídeo (punción lumbar). (Adaptado con permiso de: JAMA, 2006).

y 15°. Una vez introducida, el avance debe ser lento, firme y seguro hasta perforar la duramadre. En este momento, se extrae el mandril y se comprueba la salida del líquido.

Una vez obtenido el LCR, se realiza una manometría. Debe cuantificarse tanto la presión de abertura como la de cierre. En condiciones normales, la presión del LCR medida con el paciente en posición de decúbito lateral es aproximadamente 150 mm de LCR; sin embargo, después de extraer 20 ml de LCR, la presión disminuye hasta aproximadamente 68 mm de LCR. Cuando la columna de LCR sobrepasa los 200 mm deben investigarse dos posibilidades: la primera es la tensión del paciente que aumenta su presión intraabdominal, incrementando la presión en el LCR. Si éste es el caso, una vez relajado el paciente, la presión debe disminuir. La segunda posibilidad es que la presión intracraneal se encuentre verdaderamente alta. En este caso se recomienda retirar la menor cantidad posible de LCR y mantener al paciente en observación neurológica por espacio de 12 a 24 horas. Los casos de deterioro por hernia cerebral secundarios a una punción lumbar son muy escasos. Sin embargo, si el paciente comienza a presentar signos

de deterioro rostrocaudal está indicado administrar manitol y, en general, las medidas antiedema.

Es importante recordar que una vez colocada la aguja en el espacio subaracnoideo, el mandril no se debe volver a introducir por el riesgo de seccionar alguna raíz nerviosa que haya quedado atrapada en la luz de la aguja, que debe ser retirada sin el mandril. Después de obtener el LCR, se recomienda recolectar la muestra en tres tubos, de la siguiente forma:

Tubo número 1. Debe contener 2 mL para el análisis de proteínas y glucosa. Este tubo es centrifugado, y el sedimento se utiliza para el estudio microscópico.

Tubo número 2. Debe contener 2 mL para el estudio bacteriológico y antibiograma.

Tubo número 3. Debe contener 2 mL de líquido: 1 mL para el VDRL, y 1 mL para el recuento celular.

Un cuarto tubo se utiliza cuando se desea enviar una muestra para citología del LCR. Aquí, hay que recordar que la sensibilidad de esta prueba es directamente proporcional a la cantidad de líquido analizado. En consecuencia, es recomendable enviar al menos 10 mL para análisis. Este tubo también se utiliza cuando se desean otras pruebas adicionales, tales como electroforesis de

proteínas y marcadores tumorales, entre otras. Es prudente reservar al menos 2 mL de LCR en el refrigerador. De esta manera, si durante el transcurso del proceso diagnóstico se resuelve hacer una prueba adicional en el LCR, no es necesario hacer una nueva punción lumbar. Recuerdese que la muestra de LCR debe refrigerarse rápidamente para evitar errores en su análisis. Cuando una muestra de LCR se deja a temperatura ambiente por más de una hora, los leucocitos comienzan a destruirse, produciendo alteraciones obvias en el análisis final.

Complicaciones

Cefalea pospunción lumbar

Considerada como la complicación más frecuente, la cefalea pospunción lumbar se observa hasta en 40% de los casos. Aparece en las primeras 48 h después del procedimiento en 80% de los pacientes y en las primeras 72 h en 90% de ellos. Aunque en la mayor parte de los casos (80%), la duración es de sólo cinco días, la cefalea puede persistir hasta por un año (Evans, 1998). La incidencia es mayor en mujeres que en hombres, sobre todo en pacientes con un índice de masa corporal bajo. La cefalea generalmente es bilateral, frontal u occipital o generalizada, y descrita como un "peso" o presión. Se presenta cuando el paciente está en bipedestación y disminuye con la posición supina. La mayoría de los pacientes experimenta empeoramiento de la cefalea con los movimientos bruscos de la cabeza o al toser o estornudar. En muchos casos se relaciona con náuseas y vómito.

Se ha postulado que esta cefalea es causada por la hipotensión intracraneal producida como resultado del escape de LCR a través de un defecto creado en la duramadre durante la punción. En teoría, la hipotensión intracraneal resultante ocasiona tracción del encéfalo con estimulación de estructuras sensitivo-dolorosas (la duramadre, los pares craneales V, IX, X y las tres primeras raíces cervicales) y la consecuente producción de dolor. El uso de agujas de diámetro pequeño reduce la incidencia de esta complicación, al igual que la introducción de la aguja con el bisel orientado en forma vertical, siguiendo el curso de las fibras de la duramadre.

Aunque durante mucho tiempo se recomendó mantener al paciente acostado, en reposo absoluto y con abundante consumo de líquidos por vía oral, se ha demostrado que ninguna de estas medidas es efectiva para prevenir la aparición de esta cefalea después de una punción lumbar. De hecho, algunos especialistas han demostrado que el reposo prolongado en cama después de una punción lumbar puede aumentar el riesgo de presentar este tipo de cefalea (Evans, 1998). Para el tratamiento de la cefalea pospunción lumbar se recomienda reposo en cama y el uso de fármacos que bloqueen los receptores de adenosina con subsecuente vasoconstricción cerebral: cafeína (300 mg por vía oral cada 6 a 8 h) o teofilina (300 mg por vía oral cada 8 h). En pacientes con cefalea refractaria a esta forma de tratamiento se indica el uso de un parche sanguíneo epidural (Ostheimer *et al.*, 1974; Evans, 1998).

Punción traumática

Con gran frecuencia, una punción traumática se presenta como consecuencia de un posicionamiento demasiado lateral o anterior de la aguja, lo cual ocasiona la presencia de sangre en el LCR. Es importante tener en cuenta que la sangre en el LCR no coagula por la falta de fibrinógeno. Según esto, el hallazgo de sangre coagulada debe sugerir la posibilidad de penetración del plexo venoso vertebral interno.

Ausencia de LCR

Esta complicación, también llamada "punción en seco", se debe con mayor frecuencia a una mala posición del paciente, lo que origina desviación de la aguja hacia estructuras óseas paraespinales.

Otras complicaciones

Se ha descrito afección de los pares craneales III, IV, V, VI, VII y VIII después de una punción lumbar, probablemente por tracción de estos pares debida a hipotensión intracraneal. De la misma manera, el contacto con raíces sensitivas durante el procedimiento puede originar disestesias transitorias en 13% de los pacientes que, en raras ocasiones, pueden dejar déficit permanentes. Algunos pacientes también pueden presentar infecciones (p. ej., meningitis, discitis). Otras complicaciones menos comunes son hematomas subdurales (especialmente en pacientes con coagulopatías), abscesos epidurales y hematomas espinales.

ANORMALIDADES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN DIFERENTES ENFERMEDADES

Infecciones

En el LCR de pacientes con infecciones producidas por bacterias por lo general se observa pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. Por el contrario, aunque en los pacientes con infecciones virales del sistema nervioso al comienzo puede observarse pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, después de algunos días hay predominio de células mononucleares con glucorraquia normal (Leonard, 1986). La excepción a lo anterior la constituyen los virus de la varicela, la parotiditis y el herpes simple, los cuales pueden disminuir la glucorraquia. En el cuadro 5-2 se resumen los hallazgos más importantes en el LCR de pacientes con diferentes infecciones del sistema nervioso central. Aquí debe recordarse que un buen indicador de meningitis bacteriana es la presencia de lactato en el LCR en una concentración superior a 3.5 mmol/L en combinación con un recuento de células blancas > 800/mL (Thompson, 1995). En un metaanálisis de todos los estudios de meningitis bacteriana publicados entre los años 1966 y 2006, se concluyó que la probabilidad de un diagnóstico correcto de meningitis bacteriana es del 95% con los siguientes datos en el LCR: glucosa en el LCR/glucosa sanguínea < o igual a 0.4, ple-

ocitosis igual o superior a 500/ μ L y nivel de lactato en el LCR igual o superior a 31.53 mg/dL (Straus *et al.*, 2006). La concentración de lactato en el sistema nervioso central depende de la glucólisis cerebral. Es importante recordar que los niveles de lactato en el LCR son independientes de las cifras plasmáticas de lactato. Entre las causas de aumento del lactato en el LCR se encuentran hipoxia, inflamación, y metabolismo de bacterias y granulocitos. Algunos autores consideran que un incremento en los niveles de lactato es más sensitivo y específico para el diagnóstico de meningitis bacteriana que los cambios anteriormente descritos en las concentraciones de proteínas y de glucosa. Otra herramienta útil para el diagnóstico de infecciones en el sistema nervioso central es la detección de la deshidrogenasa láctica, la cual es una enzima intracelular que cataliza el último paso de la glucólisis anaeróbica. La adenosina desaminasa (ADA), originalmente descrita como un marcador de meningitis tuberculosa, también se ha considerado como de alta sensibilidad para el diagnóstico de meningitis bacterianas. Esta enzima es abundante en leucocitos y, por lo tanto, su presencia es indicativa de un proceso inflamatorio agudo. La proteína C reactiva también se ha utilizado para el diagnóstico de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en su mayor parte, la proteína C reactiva se origina por fuera del sistema nervioso central y, por consiguiente, su presencia en el LCR puede ser consecuencia de procesos no infecciosos que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Aunque siempre debe reservarse una muestra de LCR para el cultivo de bacterias y virus, en algunas infecciones del sistema nervioso central la sensibilidad de los cultivos es muy baja. En estos casos, el uso de la reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado ser un método muy sensible para el diagnóstico de diferentes infecciones. Con esta prueba, que amplifica secuencias específicas de DNA, es posible detectar la presencia de patógenos tales como herpes simple de tipos I y II, enterovirus, citomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis* y *Borrelia burgdorferi*, entre otros (Feske, 1996).

Esclerosis múltiple

Aunque se ha descrito la presencia de bandas oligoclonales en el LCR de pacientes con esclerosis múltiple, hay que considerar que este es un hallazgo que puede observarse en una gran variedad de enfermedades infecciosas y autoinmunitarias del sistema nervioso central. La proteína básica de la mielina es una proteína que se localiza en la capa interna de la mielina, que en el curso de enfermedades desmielinizantes se libera hacia el LCR. De acuerdo a lo anterior, algunos clínicos utilizan la detección de esta proteína como un marcador de desmielinización activa. Se ha descrito que cerca de 80% de los pacientes con recaídas agudas de esclerosis múltiple presenta aumento de esta proteína en el LCR, que puede persistir por 6 a 8 semanas (Thompson y Keir, 1990; Thompson, 1995; Thompson y Freedman, 2006; Walker *et al.*,

1985). En contraste, solamente 40% de los pacientes con la forma progresiva no recurrente de la enfermedad puede presentar un aumento similar en la concentración de esta proteína en el LCR (Swanson, 1989).

Neoplasias

Es posible encontrar células tumorales en el LCR de pacientes con tumores del sistema nervioso que se encuentran en contacto directo con el LCR (p. ej., meduloblastomas y tumores intraventriculares, entre otros), así como en pacientes con carcinomatosis meníngea. Recuérdese que la sensibilidad del hallazgo de células tumorales en el estudio citopatológico del LCR está directamente relacionada con el volumen de LCR analizado. En pacientes con neoplasias del SNC también es posible encontrar bandas oligoclonales y, como se explicó antes, marcadores tumorales. Asimismo, debe tenerse en cuenta que algunos pacientes con cáncer localizado fuera del sistema nervioso pueden presentar síndromes neurológicos que parecen ser producidos por un mecanismo inmunitario. En algunos de estos casos es posible identificar en el LCR algunos anticuerpos que por tradición se han relacionado con algunas formas de cáncer. Al parecer, estos anticuerpos originalmente reaccionan con el tumor primario. Sin embargo, por alguna razón todavía no esclarecida, hay una reacción cruzada con algunos elementos del sistema nervioso central. Los anticuerpos que con mayor frecuencia se han descrito en pacientes con síndromes paraneoplásicos son anti-Yo, anti-Hu y anti-Ri, entre otros. Una descripción completa de los diferentes síndromes paraneoplásicos y su diagnóstico se presenta en el capítulo *Neurooncología*, de este libro.

Hemorragia subaracnoidea

Durante mucho tiempo se utilizó 'la prueba de los tres tubos' para diferenciar la sangre originada en una punción lumbar traumática de aquella proveniente de una hemorragia intracraneal. Según esta prueba, la concentración de sangre en el LCR obtenida en tres tubos consecutivos se mantiene constante si la sangre proviene de una hemorragia intracraneal, en tanto que si su origen es una punción traumática se observará un aclaramiento progresivo a medida que el LCR se va recolectando en los tres tubos. Se ha demostrado que esta prueba es muy inespecífica para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.

La prueba más sensitiva y específica para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea es la demostración de xantocromia en el sobrenadante, luego de que la muestra se ha centrifugado y analizado mediante espectrofluorofotometría (Gijn, 1990). Aunque es posible observar oxihemoglobina apenas dos horas después de la hemorragia subaracnoidea, la aparición de xantocromia debida a la presencia de bilirrubina puede tardar hasta seis horas. En consecuencia, el hallazgo de LCR 'normal' en las primeras seis horas después de iniciados los síntomas no excluye el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.

REFERENCIAS

- Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T:** Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. *Clin Anat* 2004; 17:544-553.
- Brodbeck A, Stoodley M:** CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg* 2007;21:510-520.
- Carpenter M:** *Core text of neuroanatomy*, 4th. ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1991.
- Evans RW:** Complications of lumbar puncture. *Neurologic Clinics* 1998;16(1):83-106.
- Feske S:** Principles of diagnosis: special tests. En: Samuels M, Feske S (ed). *Office practice of neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1996;155-157.
- Fishman RA:** *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia: WB. Saunders Co., 1980.
- Gijn JV:** Update in the diagnosis and management of the subarachnoid hemorrhage. *Annual Courses of the American Academy of Neurology* (247), mayo 1990.
- Glass JP, Melamed M, Chernik NC, et al:** Malignant cells in cerebrospinal fluid. The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375.
- JAMA:** American Medical Association. All rights reserved. 2006;296(16).
- Johansson PA, Dziegielewska KM, Liddelow SA, Saunders NR:** The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioassays* 2008;30:237-248.
- Johnson AK, Gross PM:** Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J* 1993;7:678-686.
- Leonard JM:** Cerebrospinal fluid formula in patients with central nervous system infections. En: Boss J, Thornton GF (ed). *Neurologic Clinics*, 1986; 4:3-12.
- Ostheimer GW, Palhniuk RJ, Shnider SM:** Epidural blood patch for post lumbar puncture headache. *Zanesthesiology* 1974;41:307-308.
- Ropper AH:** Fundamental clinical aspects of increased intracranial pressure: monitoring and treatment. En: Henning RJ, Jackson DL (ed). *Handbook of critical care in neurology and neurosurgery*. New York: Praeger, 1985;89-101.
- Snell RS:** El sistema ventricular y la formación y el destino del líquido cefalorraquídeo. En: Snell RS (ed). *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1986;47-52.
- Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J:** How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 2006;296:2012-2022.
- Swanson JW:** Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989;64: 577-586.
- Thompson EJ:** Cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(4):349-357.
- Thompson EJ, Freedman MS:** Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006;98: 147-160.
- Thompson EJ, Johnson MH:** Electrophoresis of CSF proteins. *Br J Hosp Med* 1982;28:600-608.
- Thompson EJ, Keir G:** Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 5):425-435.
- Walker RW, Thompson EJ, McDonald WI:** Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: relationships between immunoglobulins, leucocytes and clinical features. *J Neurol* 1985;232: 250-259.
- Zurek R:** Líquido cefalorraquídeo. En: Toro J, Vallejo E. *Tratado de neurología clínica*. Santa Fe de Bogotá: Lerner Ltda., 1994;363-373.

Hipertensión intracraneal

Manuel Yepes Sanz, Carlos Santiago Uribe Uribe

INTRODUCCIÓN

La hipertensión intracraneal (HIC) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades neurológicas. Esto se ha demostrado de manera particularmente exacta en casos de traumatismo craneoencefálico, en los cuales una presión intracraneal mayor de 15 a 20 mm Hg se relaciona con mal pronóstico (muerte o estado vegetativo persistente). Otras entidades en las que el pronóstico parece estar relacionado de manera directa con la presión intracraneal son la enfermedad cerebrovascular aguda (Simard *et al.*, 2007a), las encefalitis y las hemorragias hipertensivas. Durante muchos años se consideró que el tratamiento de la HIC era sólo quirúrgico. Sin embargo, con el conocimiento más exacto de la fisiopatología de esta entidad, el tratamiento médico ha adquirido gran importancia (Marmarou, 2007). Hoy día es claro que el tratamiento de estos pacientes debe ser orientado por un neurólogo clínico, de preferencia que sea experto en cuidado intensivo neurológico y asistido por un neurocirujano cuando sea necesario.

FISIOLOGÍA DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

La presión intracraneal (PIC) es la presión que ejerce el contenido intracraneal sobre la superficie interna de la tabla ósea, la cual a su vez se transmite sobre el contenido interno del cráneo (Jantzen, 2007). La HIC es el cuadro clínico observado como consecuencia de un aumento en la presión intracraneal. En general, la PIC normal oscila entre 5 y 15 mm Hg. De acuerdo con lo anterior, aquellos pacientes con una PIC superior a 20 mm Hg tienen una morbilidad mayor y un pronóstico peor. En un adulto normal sentado en una posición de 45 grados, la PIC es de 2 a 5 mm Hg (Muench *et al.*, 2007). La maniobra de Valsalva (p. ej., tos, defecación) aumenta esta presión hasta 15 a 20 mm Hg. Sin embargo, en pacientes con distensibilidad cerebral normal (véase curva presión-volumen en este capítulo), la PIC regresa rápidamente a valores normales. Se estima que 87% (1 300 g) del contenido

intracraneal es masa encefálica (de ella, 77% es agua), 4% (110 mL) es sangre y 9% (65 mL) es líquido cefalorraquídeo. Según la teoría de Monro-Kellie, aunque las relaciones entre los diferentes componentes internos del cráneo pueden variar, el volumen intracraneal total permanece constante. Varios factores limitan la capacidad del cerebro para adaptarse a incrementos en el volumen intracraneal. El más importante de ellos es el cráneo, cavidad rígida que permite expansiones mínimas a través del foramen magno. A continuación se presenta una breve relación de los aspectos más importantes que caracterizan la fisiología de los componentes del volumen intracraneal.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El contenido promedio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en un adulto varía entre 90 y 150 mL. El LCR se produce principalmente, pero no de manera exclusiva, en los plexos coroideos a una velocidad aproximada de 20 mL/h o 500 mL/día. En el LCR de pacientes con presión intracraneal normal es posible observar dos tipos de pulsaciones: unas, con una amplitud que oscila entre 10 y 30 mm de LCR (mm de H₂O), son sincrónicas con la respiración; otras, sincrónicas con las pulsaciones arteriales, tienen una amplitud que oscila entre 20 y 30 mm de H₂O en el espacio subaracnoideo lumbar y 60 mm de H₂O en el ventrículo lateral. En contraste, en el paciente con hipertensión intracraneal es posible observar tres tipos de ondas en el LCR: ondas A (en meseta o *plateau*), B y C. Las ondas A son producidas por vasodilatación cerebral intermitente y se relacionan con deterioro neurológico. Estas ondas revelan la presencia de isquemia producida por disminución en la distensibilidad cerebral, y se pueden presentar en el paciente con HIC espontáneamente en la mañana o después de estímulos mínimos, como hipoxia, fiebre, tos o aspiración del tubo endotraqueal. Las ondas B preceden y suceden a las ondas A y se observan en pacientes con respiración de Cheyne-Stokes. Las ondas C, generalmente localizadas en la cresta de las ondas A, se

relacionan con las ondas de Traube-Hering-Breuer de la presión arterial sistémica (Jantzen, 2007). Un análisis detallado de la fisiopatología del LCR se presenta en el capítulo *Líquido cefalorraquídeo* de esta obra. Cuando se vigila la presión intracraneal normal se observan dos picos (figura 6-1): el primero (onda de percusión) se origina en las pulsaciones de los plexos coroideos, y el segundo (onda dicota) tiene su origen en la transmisión de las pulsaciones de las grandes arterias cerebrales.

VOLUMEN SANGUÍNEO CEREBRAL

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es un determinante significativo de la presión intracraneal; su reducción es la causa final de deterioro en el paciente con HIC. El flujo de sangre a través del cerebro depende de la diferencia entre las presiones arterial y venosa (que define la presión de perfusión cerebral) y de la resistencia de los vasos (que define la resistencia vascular cerebral) (Muench *et al.*, 2007; Jantzen, 2007). Debido a que la presión venosa tiene gran similitud con la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral (PPC) se considera como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC (Ayata y Ropper, 2002; Ropper y King, 1984).

Autorregulación cerebral

Aproximadamente 15% del volumen cardiaco cada minuto va al cerebro el cual puede regular el flujo sanguíneo según sus necesidades metabólicas mediante el proceso conocido como autorregulación cerebral (Hu *et al.*, 2008), cuyos principales determinantes son analizados a continuación.

Factores regionales

El FSC en la corteza cerebral es de 80 a 100 mL/100 g/min, mientras en la sustancia blanca es de 20 a 25 mL/100 g/min. Además, diferentes tipos de estimulación producen cambios en el flujo sanguíneo del área cerebral correspondiente.

Factores metabólicos

Hay una relación directamente proporcional entre el metabolismo cerebral y el FSC mediada por cambios en la concentración de hidrógeno, calcio, potasio, adenosina y óxido nítrico en el espacio extracelular.

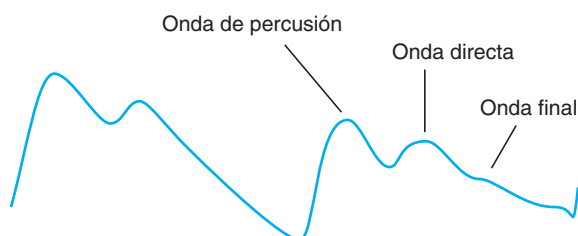


Figura 6-1. Monitoreo de la presión intracraneal. Ondas de presión en un sujeto normal.

Factores químicos

Cuando la PaO_2 disminuye por debajo de 50 mm Hg se produce un aumento notable en el FSC, el cual es doble cuando la PaO_2 es inferior a 30 mm Hg. Por el contrario, aumentos en la PaO_2 por encima de valores normales se relacionan con cambios moderados en el FSC (Brady *et al.*, 2007; figura 6-2). Las variaciones en la PaCO_2 también producen cambios significativos en el FSC puesto que el CO_2 es un poderoso vasodilatador cerebral. El FSC aumenta al doble cuando la PaCO_2 cambia de 40 a 80 mm Hg y se reduce a la mitad cuando este valor disminuye hasta 20 mm Hg (figura 6-3). Es importante recordar que estos cambios en el FSC debidos a variaciones en la PaCO_2 y en la PaO_2 son transitorios y están directamente relacionados con cambios compensatorios del pH en el espacio extravascular. Además, sólo el tejido cerebral sano responde a las variaciones en el contenido arterial de oxígeno y bióxido de carbono.

Presión arterial

El cerebro tiene un mecanismo muy efectivo para mantener el flujo sanguíneo en respuesta a variaciones de una presión arterial media entre 60 y 160 mm Hg (figura 6-4): de esta manera, cuando la presión arterial media disminuye, se produce vasodilatación con subsecuente disminución de la resistencia vascular cerebral y preservación del flujo sanguíneo cerebral en límites normales (Brady *et al.*, 2007; Czosnyka *et al.*, 2007b; Czosnyka *et al.*, 2007c; Czosnyka *et al.*, 2007a; Hu *et al.*, 2008). Del mismo modo, un aumento en la presión arterial media ocasiona una disminución en el diámetro arteriolar (vasoconstricción) con aumento en la resistencia vascular cerebral y preservación del FSC. No obstante lo anterior, este mecanismo se pierde con una presión arterial media inferior a 60 mm Hg o superior a 160 mm Hg. En estos casos, la presión de perfusión cerebral depende en su totalidad de la presión arterial media. En pacientes con hipertensión intracraneal, la autorregulación cerebral se interrumpe como consecuencia de la parálisis vasomotora que se observa con frecuencia en estos casos. De la misma manera, en pacientes con hipertensión arterial crónica, la curva de presión arterial/FSC se desvía hacia la derecha. En

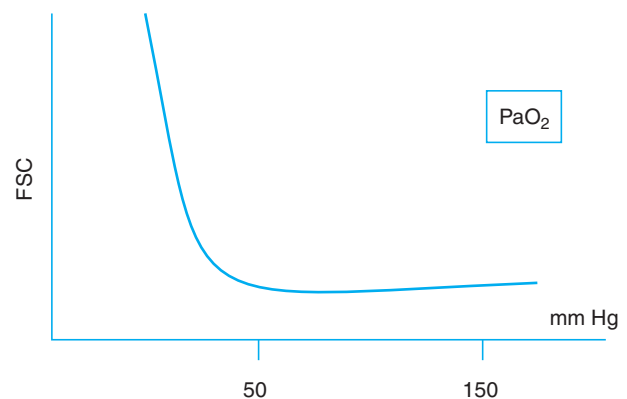


Figura 6-2. Relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

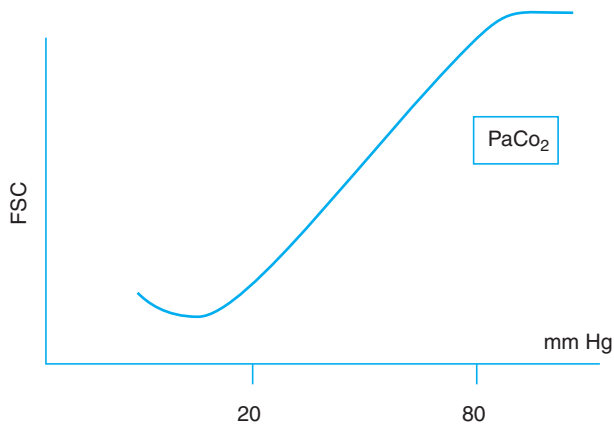


Figura 6-3. Relación entre la presión arterial de bióxido de carbono (PaCO_2) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

este caso, el valor de la presión arterial media por debajo del cual se pierde la autorregulación cerebral es mayor que en pacientes con presión arterial normal.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Como ya se explicó, aunque las relaciones entre los diferentes componentes del volumen intracraneal (cerebro, LCR y sangre) pueden cambiar, el volumen intracraneal total es constante (teoría de Monro-Kellie). La introducción de un volumen adicional a la cavidad intracraneal (p. ej., tumor, hematoma, entre otros) o el aumento anormal de uno de ellos (p. ej., hidrocefalia, y edema secundario a una enfermedad cerebrovascular, entre otros) produce cambios compensatorios destinados a mantener la presión intracraneal dentro de límites normales. Debido a que el tejido

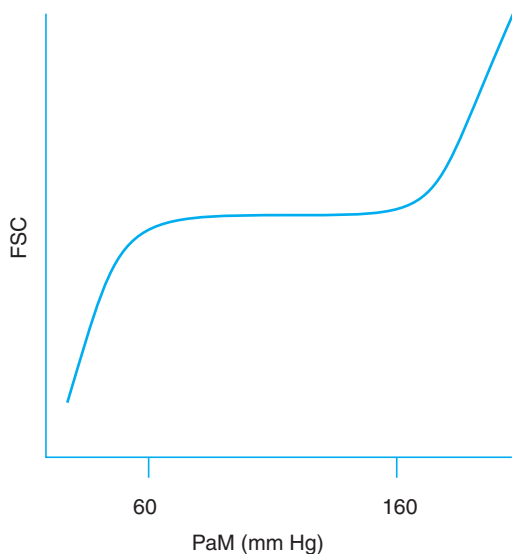


Figura 6-4. Relación entre la presión arterial media (PaM) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

cerebral es incompresible, cuando la presión intracraneal aumenta se activan diferentes mecanismos compensatorios destinados a mantener la PIC en límites normales. El primero de ellos es la desviación del LCR de los ventrículos y del espacio subaracnoideo craneal hacia el compartimiento subaracnoideo espinal. Sin embargo, debido a que este espacio es reducido, el mecanismo compensatorio se agota con rapidez. El segundo mecanismo compensatorio, generalmente observado con una PIC de 25 a 30 mm Hg, es el colapso de las venas intracraneales y de los senos duros, con cambios en el diámetro arteriolar y subsecuente disminución en el volumen sanguíneo intracraneal. Una vez agotado este segundo mecanismo, la presión intracraneal comienza a aumentar con celeridad.

Curva presión-volumen

La secuencia de eventos descrita antes puede resumirse en la curva presión-volumen, la cual refleja la capacidad del compartimiento craneoespinal para tolerar incrementos en el volumen intracraneal (Jantzen, 2007; figura 6-5). La inversa de esta distensibilidad es la elastancia cerebral, la cual representa los cambios en la presión intracraneal debidos a variaciones en el volumen. De esta manera, la distensibilidad disminuye y la elastancia aumenta cuando la presión intracraneal, el volumen intracraneal, o ambos, aumentan. La primera parte de la curva (A) corresponde a una presión intracraneal entre 0 y 10 mm Hg y representa el efecto del primer mecanismo compensatorio (desviación del LCR hasta el espacio tecal lumbar). La segunda parte de esta curva (B), se observa con una presión intracraneal entre 20 y 30 mm Hg y corresponde a la disminución del volumen sanguíneo cerebral como mecanismo compensatorio. La tercera parte de la curva (C) tiene una pendiente mayor, y se observa con una PIC superior a 30 mm Hg. En este punto, cambios pequeños en el volumen intracraneal producen aumentos significativos de la PIC (Jantzen, 2007).

EDEMA CEREBRAL

El edema cerebral se produce por un aumento inicial en el contenido total de agua y sodio encefálico. Aunque a

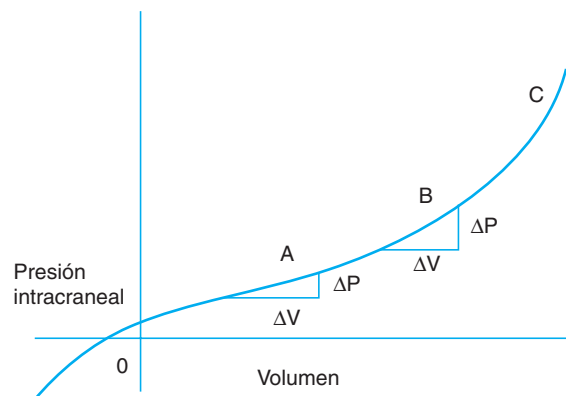


Figura 6-5. Curva presión intracraneal/volumen intracraneal.

menudo coexiste con HIC, no siempre ocurre así, y en algunos pacientes se presenta edema cerebral sin HIC (Fishman, 1980). Para entender el proceso fisiopatológico que lleva a la formación de edema cerebral es preciso considerar el principio de Starling, según el cual los dos elementos fundamentales en la formación de edema son: a) la fuerza que "empuja" los fluidos del espacio intravascular hacia el intersticio cerebral; y b) el tamaño del orificio que permite el paso de elementos del espacio intravascular hacia el cerebro. El primero de estos elementos está formado por la suma de las fuerzas de las presiones hidrostática y osmótica, en tanto que el segundo ("tamaño del poro") está determinado por la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La presión hidrostática es el resultado de la diferencia entre la presión precapilar (arteriolas) y la presión poscapilar (vénu-las), las cuales a su vez están determinadas por la presión arterial y la presión tisular. La presión oncótica está determinada por la presencia de partículas osmóticamente activas en los compartimientos intravascular y extravascular. Debido a la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica, en condiciones normales la presión osmótica es un factor más determinante que la presión hidrostática en la regulación del paso de fluidos del espacio intravascular hacia el cerebro. En contraste, durante condiciones patológicas, como isquemia cerebral, ambas presiones, la osmótica y la hidrostática, desempeñan una función definitiva en el desarrollo de edema cerebral y aumento en la presión intracraneal. El "tamaño del poro" es el segundo factor determinante en la regulación del paso de fluidos del espacio intravascular hacia el cerebro. Debe aquí considerarse que durante condiciones patológicas la formación de canales iónicos en los capilares vasculares cerebrales y el desarrollo de mecanismos de transporte como la picnocirosis en reversa, facilitan el paso de iones y fluidos al espacio intersticial.

El edema citotóxico es considerado como una condición premórbida caracterizada por el movimiento de moléculas osmóticamente activas (sodio, cloro y agua) desde el espacio extracelular hacia el compartimiento intracelular (Klatzo, 1987). Debe tenerse en cuenta que el edema citotóxico no aumenta el volumen intracraneal total, y en consecuencia no genera hipertensión intracraneal (Simard *et al.*, 2007a). No obstante lo anterior, el edema citotóxico es la fuerza generadora de edema iónico y vasogénico, los cuales se caracterizan por el paso de iones y fluidos del espacio intravascular hacia el cerebro, con aumento del volumen intracraneal, y en consecuencia, aumento en la presión intracraneal. El movimiento de moléculas osmóticamente activas durante el desarrollo de edema citotóxico ocurre debido a mecanismos primarios y secundarios de transporte activo. Los mecanismos primarios (bomba Na-K dependiente de ATP) requieren energía, en tanto que los secundarios utilizan la energía "almacenada" en los gradientes iónicos previamente existentes, como canales iónicos y sistemas de cotransporte de sodio, potasio y cloruro (Simard *et al.*, 2007b; Simard *et al.*, 2006). El aumento en la concentración de sodio y otras moléculas osmóticamente activas en el espacio intracelular genera un gradiente en la concentración de

sodio entre el espacio intersticial y el compartimiento intravascular lo cual ocasiona el paso de sodio y otras sustancias desde el compartimiento intravascular hacia el cerebro. Este proceso está organizado en tres fases bien definidas que causan edema iónico, edema vasogénico, y finalmente, transformación hemorrágica. Durante el edema iónico, un aumento en la síntesis de los canales de sodio y de acuaporina 4, entre otros, en los capilares vasculares cerebrales, facilita el paso de este ion al compartimiento extravascular (O'Donnell *et al.*, 2004; Dolman *et al.*, 2005). Debe recordarse que hasta este punto la arquitectura de la barrera hematoencefálica permanece intacta. No obstante lo anterior, esta fase de edema iónico lleva a la disrupción de la arquitectura de la barrera hematoencefálica lo cual facilita el paso de macromoléculas (albúmina y otras proteínas y proteasas) y agua (edema vasogénico), y la acumulación de eritrocitos en el parénquima cerebral (transformación hemorrágica). Otros tipos de edema son el intersticial o hidrocefálico, el cual es causado por el transporte de LCR a través de la pared ventricular, con aumento en el contenido de sodio y agua en la sustancia blanca periventricular, y el edema cerebral granulocítico el cual tiene las mismas características del edema vasogénico y se observa en pacientes con meningitis u otras condiciones caracterizadas por la acumulación de productos de la membrana de los granulocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Las manifestaciones clínicas más comunes de hipertensión intracraneal son cefalea, deterioro del estado de conciencia, náuseas, vómito, papiledema, compromiso de los pares craneales y síndromes de hernia cerebral. El deterioro del estado de conciencia se produce por disfunción bihemisférica difusa debida a hipoperfusión cerebral (generalmente con PIC superiores a 40 mm Hg) o por compresión del sistema reticular activador ascendente (Plum y Posner, 1972). En general, el nivel de conciencia comienza a deteriorarse con una PIC entre 20 y 30 mm Hg, y se observa una disminución significativa del FSC con PIC superiores a 40 mm Hg. El edema papilar se origina por el aumento en la presión sobre la envoltura del nervio óptico con disminución del flujo axoplásmico. En pacientes con papiledema crónico (4 a 6 semanas) puede encontrarse disminución progresiva de la agudeza visual, con escotomas y visión borrosa. Debido a su larga trayectoria en el espacio intracraneal, en algunos pacientes con HIC puede hallarse compromiso de los pares craneales IV y VI. La parálisis unilateral o bilateral del VI par craneal es particularmente frecuente en pacientes con masas hemisféricas simétricas bilaterales, hidrocefalia, hematomas subdurales bilaterales o hipertensión intracraneal idiopática. También, la parálisis del IV par craneal puede observarse en estos pacientes de manera aislada o en combinación con la parálisis del VI par craneal. En pacientes con lesiones localizadas en la fosa media se puede producir compresión del III par craneal entre el *uncus* y el

borde del tentorio. En estos casos se presenta dilatación pupilar ipsolateral (véase más adelante Síndromes de hernia cerebral). No obstante lo anterior, no es claro si la dilatación pupilar es causada en todos los casos por compresión del III par craneal. La combinación de hipertensión arterial, bradicardia y disminución de la frecuencia respiratoria fue descrita en principio como la "respuesta de Cushing" al aumento de la presión intracraneal. Hoy día es claro que la alteración de los signos vitales en pacientes con HIC es muy variable, y que la respuesta clásica de Cushing es observada en sólo 20% de los pacientes.

Síndromes de hernia cerebral

Durante mucho tiempo se ha aceptado que en pacientes con HIC la formación de un gradiente de presiones entre diferentes áreas del compartimiento intracraneal produce un desplazamiento predecible de estructuras cerebrales y cerebelosas originando los diferentes cuadros de hernia cerebral clásicamente descritos (Plum F y Posner JB, 1972). Sin embargo, algunos especialistas clínicos consideran que este concepto debe ser revisado (Fisher, 1995). De acuerdo con ellos, las manifestaciones observadas en pacientes con HIC son causadas por la disminución progresiva del flujo sanguíneo en áreas cerebrales con diferentes grados de tolerancia isquémica (p. ej., tallo encefálico, corteza, entre otros; Marmarou, 2007). A continuación se describen las características más importantes de las diferentes formas de hernia cerebral, dejando en claro que la fisiopatología de estos síndromes en la actualidad es objeto de controversia en la neurología clínica.

Hernia cerebral central

En pacientes con lesiones supratentoriales o extracraneales, con frecuencia localizadas en los polos frontal, occipital, o ambos, o en el área parietal, se puede observar un desplazamiento progresivo de los hemisferios cerebrales y los núcleos de la base en sentido rostrocaudal a través de la escotadura tentorial con subsecuente compresión mesencefálica (Adler y Milhorat, 2002; figura 6-6). En estos casos es posible diferenciar cuatro etapas según el grado de desplazamiento a través de la hendidura tentorial y el compromiso de estructuras del tronco encefálico.

Etapas diencefálica

Las características relevantes de esta etapa son deterioro temprano y progresivo del estado de conciencia hasta el coma y alteración del patrón respiratorio hasta la respiración de Cheyne-Stokes (figura 6-7). En estos pacientes se observan pupilas mióticas reactivas al estímulo luminoso debido a disfunción simpática hipotalámica. En las pruebas calóricas se observa desviación tónica de la mirada hacia el conducto irrigado debido al deterioro de la función cortical con preservación de las funciones del tallo encefálico.

Etapas mesencefalopontina

En pacientes con evolución del deterioro rostrocaudal se observa compromiso mesencefálico. En estos casos las

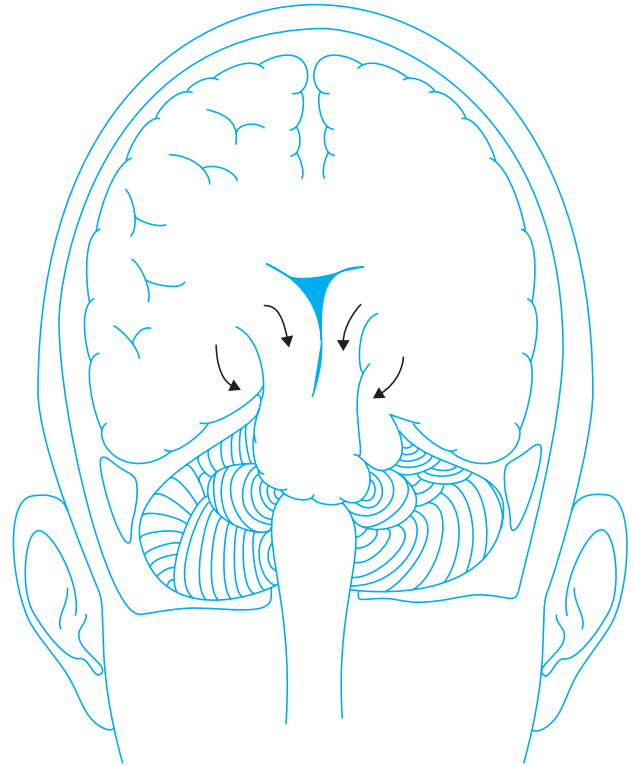


Figura 6-6. Hernia cerebral central.

pupilas están fijas, en posición media y con un tamaño que oscila entre 3 y 5 mm. Otras características de esta etapa son la rigidez de descerebración y la desaparición progresiva de las respuestas oculocefálica y oculoestibular debido al trastorno de la función del tallo encefálico.

Etapas pontobulbar

La desaparición de las respuestas oculocefálicas y oculoestibulares con deterioro del patrón respiratorio (respiración atáxica) y flacidez con respuesta extensora bilateral, son las características más notorias de esta etapa.

Etapas bulbar

Es la última etapa de deterioro rostrocaudal que finalmente lleva a la muerte. En estos casos hay midriasis bilateral, respiración atáxica y compromiso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Hernia cerebral uncal

Este síndrome, en el que se reconocen dos etapas (temprana y tardía) se observa en pacientes con lesiones en la fosa media que desvían las estructuras del hipocampo medialmente, comprimiendo el *uncus* y el mesencéfalo contra la escotadura tentorial (Adler y Milhorat, 2002; figura 6-8). Al contrario de lo observado en los pacientes con hernia cerebral central, el deterioro del estado de conciencia no es un evento inicial. Al comienzo hay dilatación pupilar ipsolateral con pérdida de la reacción al estímulo luminoso, probablemente por el atrapamiento del III par craneal entre el *uncus* del hipocampo y el

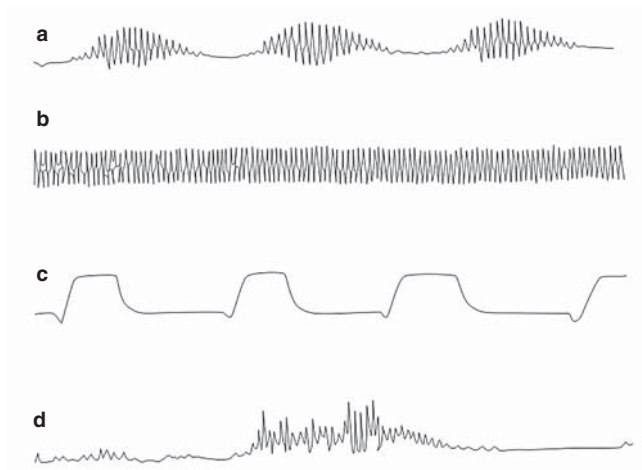


Figura 6-7. Diferentes patrones respiratorios que se observan en pacientes con hipertensión intracraneal: a) respiración de Cheyne-Stokes; b) hiperventilación neurogénica central; c) respiración apnéustica; d) respiración atáxica.

borde del tentorio. La etapa tardía se caracteriza por oftalmoplejía externa completa, con deterioro del estado de conciencia hasta el coma. Con frecuencia se observa respiración rápida y profunda con desaparición de las respuestas oculocefálicas y oculo vestibular. En una cantidad significativa de pacientes es posible observar isquemia en el territorio de la arteria cerebral posterior.

Hernia del cíngulo

Algunas veces es posible encontrar desplazamiento del tejido cerebral por debajo del borde libre de la hoz del

cerebro con compromiso del asta del ventrículo lateral, de la vena cerebral interna y de la arteria cerebral anterior (figura 6-9). Este cuadro se observa con alguna frecuencia en pacientes con lesiones en los lóbulos frontales (p. ej., tumor o hematoma).

Hernia de las amígdalas cerebelosas

En la etapa final de los síndromes de hernia cerebral uncal, central, o ambas, o en pacientes con lesiones en la fosa posterior, las amígdalas cerebelosas pueden desplazarse a través del foramen magno con compresión medular, paro respiratorio y muerte. Por el contrario, en pacientes con lesiones en la fosa posterior en quienes se practica una craneotomía con exposición del espacio supratentorial, las amígdalas cerebelosas pueden desplazarse hacia arriba (*fungus cerebri*).

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

El objetivo del tratamiento del paciente con HIC es reducir el volumen intracraneal total ya sea con la extracción de líquido cefalorraquídeo mediante una ventriculostomía, la reducción del volumen de tejido cerebral con el uso de diuréticos osmóticos, la reducción del volumen sanguíneo intracraneal por medio de la vasoconstricción inducida por hiperventilación, o la resección quirúrgica de tejido cerebral necrótico o de una lesión con efecto de masa (Rangel-Castillo y Robertson, 2006). Sin embargo, debe recordarse que el éxito del tratamiento de la HIC depende en gran medida de la implementación de medidas generales destinadas a evitar un aumento adicional de la PIC en estos pacientes (cuadro 6-1). Es

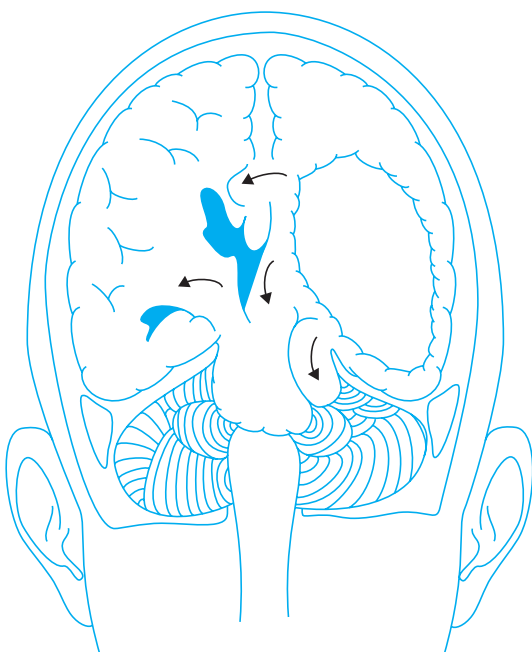


Figura 6-8. Hernia del uncus.

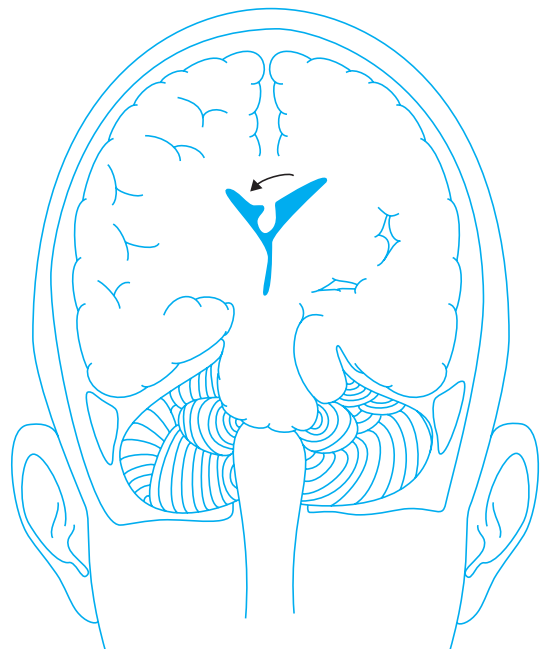


Figura 6-9. Hernia del cíngulo.

Cuadro 6-1. Medidas generales para el tratamiento del paciente con hipertensión intracraneal

1. Mantenga la cabecera elevada 30 grados
2. Mantenga el cuello rígido
3. Evite el uso de soluciones hiposmóticas
4. Evite el uso de anestésicos halogenados
5. Evite el uso de relajantes musculares despolarizantes
6. Mantenga el estado de euvolemia. No deshidrate al paciente
7. Mantenga una presión arterial media superior a 90 mm Hg
8. Mantenga una presión de perfusión cerebral > 60 mm Hg
9. Mantenga una glucemia < 150 mg/dL
10. Mantenga una temperatura corporal entre 36 y 37°C
11. Evite la tos durante la limpieza del tubo orotraqueal (lidocaína 1 ml/kg)

recomendable mantener una PIC entre 15 y 20 mm Hg en presencia de una presión arterial normal. En general, se aconseja comenzar el tratamiento con una PIC superior a 15 mm Hg (Rangel-Castillo y Robertson, 2006).

Medidas generales

En algunos casos la implementación de acciones generales es más efectiva que el uso simultáneo de diuréticos osmóticos e hiperventilación (Tommasino y Picozzi, 2007; cuadro 6-1). Deben mantenerse siempre una presión arterial y una oxigenación adecuadas. Se deben evitar presiones arteriales extremas, ya que la hipotensión disminuye la presión de perfusión cerebral mientras que la hipertensión se vincula con aumento en el flujo sanguíneo cerebral y en el volumen intracraneal. Es necesario mantener levantada la cabecera entre 15 y 30 grados para mejorar el drenaje de sangre y líquido cefalorraquídeo. No obstante lo anterior, debe tenerse presente que en pacientes hipovolémicos, o en aquellos con hipotensión ortostática secundaria al uso de medicamentos, la elevación de la cabecera puede producir hipotensión con aumento de la presión intracraneal. El cuello debe mantenerse recto y evitar su torsión para no producir compresión del sistema yugular con disminución en el drenaje venoso cerebral. La temperatura debe sostenerse en límites normales, ya que la fiebre es uno de los estímulos más fuertes para el aumento del flujo sanguíneo cerebral y con ello del volumen intracraneal. En los casos en que la fiebre se origina en un trastorno diencefálico, el uso combinado de morfina y bromocriptina parece ser útil. La restricción de fluidos no está indicada para el tratamiento del paciente con HIC. Se requiere mantener un volumen intravascular que permita una presión de llenado ventricular izquierdo y de perfusión cerebral adecuadas. Para hidratar a estos pacientes es preferible usar soluciones isotónicas o en algunos casos hipertónicas y evitar el uso de fórmulas hipotónicas. La osmolaridad sanguínea debe mantenerse por encima de 285 a 290 mOsm/L (Frank *et al.*, 1981). En pacientes intubados es preciso evitar el aumento de la presión intracraneal producido por la tos cuando se aspira el tubo orotraqueal. La administración de lidocaína a 1.5 mL/kg es útil para prevenir el aumento reflejo de la PIC relacionado con estas

maniobras. Aunque el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) parece producir un efecto mínimo sobre la presión intracraneal, la inducción de vasodilatación arteriolar con disminución en la presión arterial sistémica es un efecto que con cierta frecuencia se observa en estos casos. El uso de relajantes musculares dificulta el seguimiento neurológico de los pacientes. Sin embargo, en caso de ser necesario, es preferible utilizar relajantes musculares no despolarizantes (pancuronio 0.1 mg/kg o metacurine 0.3 mg/kg), pues su efecto liberador de histamina es mínimo, así como su capacidad de producir bloqueo ganglionar con hipotensión secundaria. En un paciente con hipertensión intracraneal, una convulsión no sólo produce un aumento adicional de la PIC sino también acidosis e hipoxemia. En consecuencia, y a pesar de la falta de estudios controlados que respalden esta conducta, es prudente considerar la administración profiláctica de anticonvulsivantes en pacientes con lesiones corticales y mala distensibilidad cerebral. Otras condiciones generales que deben considerarse son evitar el uso de anestésicos halogenados, controlar el dolor y mantener un ambiente adecuado en la unidad de cuidado intensivo neurológico evitando el ruido, las visitas muy largas y la estimulación vigorosa durante el examen neurológico diario.

Tratamiento hiperosmolar

El uso de agentes hiperosmolares tiene un efecto doble en el tejido cerebral: a) disminución del contenido de agua total; y b) mejoramiento de la distensibilidad intracraneal (este efecto puede aparecer aun en ausencia de un aumento notable en la diuresis; Ayata y Ropper, 2002). Debe tenerse en cuenta que, al menos en teoría, para que uno o ambos de estos efectos ocurran, es necesario que la barrera hematoencefálica se encuentre intacta. En otras palabras, sólo el tejido cerebral sano responde al uso de agentes hiperosmolares. Aunque esta hipótesis ha sido aceptada por un periodo largo, es importante tener en cuenta que no ha sido probada, y que cada vez es mayor la cantidad de informes que describen la respuesta del tejido cerebral enfermo al uso de agentes hiperosmolares. Sin embargo, para que un agente osmótico actúe se necesita la creación de un gradiente osmótico, lo cual sólo es posible en el tejido cerebral sano. Los agentes osmóticos actualmente disponibles para el tratamiento de la HIC son el manitol, el glicerol, y la solución salina hipertónica (Jantzen, 2007; cuadro 6-2).

Manitol

El manitol es un agente osmótico con mecanismos de acción múltiples. La administración de este diurético crea un gradiente osmótico con desplazamiento de agua del cerebro hacia el espacio extravascular y disminuye la viscosidad sanguínea con vasoconstricción refleja de las arteriolas cerebrales y disminución del flujo sanguíneo cerebral (Cloyd *et al.*, 1986; Andrews *et al.*, 1993; Mui-zelaar *et al.*, 1983). La dosis inicial debe ser 0.75 a 1 g/kg (manitol a 20%). Los primeros efectos se observan entre

Cuadro 6-2. Medidas específicas para el tratamiento del paciente con hipertensión intracraneal

Método	Recomendación
Diuréticos osmóticos	Manitol 20% 1 g/kg en bolo seguido por 0.75 g/kg cada 4 a 6 horas. Mantenga un gradiente osmótico de 10 mOsm/mL
Hiperventilación	Mantenga la PCO ₂ en 25 a 28 mm Hg, suspenda la hiperventilación gradualmente en 24 a 48 h
Esteroides	Altamente controversiales. Sólo están indicados en casos de edema tumoral
Barbitúricos	Con excepción del paciente con síndrome de Reye su uso no está indicado
Ventriculostomía	Está indicada en paciente con hidrocefalia aguda
Hemicraniectomía	Indicada las primeras 48 h en pacientes entre 18 y 60 años de edad con eventos isquémicos agudos que comprometan más de 50% del territorio de la arteria cerebral media

1 y 5 min después de su administración, con un máximo de 45 a 60 min. Es importante medir la osmolaridad plasmática antes de su administración y 30 min después, puesto que el objetivo de esta forma de terapia es mantener un gradiente osmótico de 10 mOsm/L –esto es, para que esta forma de terapia sea efectiva, la diferencia entre la osmolaridad plasmática de base y la osmolaridad 30 min después de la administración del manitol debe ser al menos de 10 mOsm/L–. La dosis de mantenimiento oscila entre 0.25 y 0.75 g/kg y depende de la creación y mantenimiento de este gradiente osmótico. Debe evitarse el aumento de la osmolaridad plasmática por encima de 325 mOsm/L, puesto que en este punto la deshidratación inducida por el manitol puede llevar a insuficiencia renal aguda (Marmarou, 2007). Aunque se ha observado un efecto de "rebote" (aumento de la PIC luego de su administración) en 1 a 10% de los pacientes 30 a 120 min después de la primera dosis, esto no debe ser un argumento para evitar su uso para el tratamiento de la HIC (Himmelseher, 2007). Entre los efectos secundarios relacionados con el uso de manitol se encuentran insuficiencia renal, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica e hipotensión (Bardutzky *et al.*, 2007; Bardutzky y Schwab, 2007). Por todo lo anterior, en estos pacientes deben vigilarse los niveles de sodio, potasio y glucosa al igual que los de bicarbonato, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina.

Glicerol

El glicerol es un agente hiperosmolar que además tiene efectos antioxidantes, vasodilatadores y antiinflamatorios (Frank *et al.*, 1981; Ishikawa *et al.*, 1999). La vida media del glicerol es similar a la del manitol, y al menos en teoría, no produce efecto de rebote. Por desgracia, las ventajas clínicas derivadas del uso de glicerol en el paciente con HIC no son claras, y algunos estudios han indicado que el uso de este diurético osmótico no es superior al placebo (Larsson *et al.*, 1976; Bayer *et al.*, 1987; Yu *et al.*, 1993).

Solución salina hipertónica

La solución salina hipertónica se ha postulado como una alternativa al manitol para el tratamiento del paciente con edema e HIC. No obstante lo anterior, debe tenerse en mente que el uso de este agente en pacientes con HIC de origen no isquémico ha producido resultados contradictorios y no concluyentes en múltiples estudios clínicos (Bardutzky y Schwab, 2007). En teoría, la administración de solución salina hipertónica tiene la ventaja de aumentar el volumen intravascular (al contrario del manitol que lo disminuye) y la presión de perfusión cerebral. Otros estudios han hipotetizado que este agente también tiene efectos antiinflamatorios (Kempski, 2005). Dos estudios con una cantidad limitada de pacientes demostraron que la administración de solución salina hipertónica es efectiva para el tratamiento de la hipertensión intracraneal en pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas agudas. En conclusión, aunque este agente hiperosmolar parece ser efectivo para la reducción de la presión intracraneal, su uso no puede recomendarse de manera rutinaria hasta no conocerse el resultado de estudios multicéntricos aleatorios. Considerando todo lo anterior, se recomienda vigilar la concentración de sodio sérico de manera estrecha en aquellos pacientes tratados con solución salina hipertónica. Además de lo anterior, este agente hiperosmolar puede exacerbar o contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca, y por tanto debe utilizarse con cuidado en pacientes con riesgo de esta enfermedad. Aunque existen múltiples protocolos para su administración, lo cual refleja la falta de consistencia de los pocos estudios estadísticamente apropiados disponibles hasta el momento, se recomienda la administración a 3% de NaCl como bolo (150 mL cada 4 a 6 h) o infusión continua (0.5 a 1.0 mL/kg/h). También puede administrarse a 23.4% NaCl, 30 a 60 mL/IV como bolo cada 6 h (Bardutzky y Schwab, 2007; Rangel-Castillo y Robertson, 2006; Marmarou, 2007). En general, debe buscarse obtener unos niveles de sodio sérico entre 145 a 155 mmol/L (Horn *et al.*, 1999).

Hiperventilación

El uso adecuado de manitol e hiperventilación disminuye la PIC en forma efectiva en aproximadamente 66% de los pacientes. El objetivo de la hiperventilación es reducir la PaCO₂ hasta 25 a 30 mm Hg, para de esta manera producir vasoconstricción y disminución del volumen sanguíneo intracraneal. Sin embargo, la PaCO₂ no debe reducirse más allá de 25 mm Hg, pues con ello puede producirse excesiva vasoconstricción con subsecuentes complicaciones isquémicas. Además, aunque la disminución en la PIC es evidente en los primeros 30 min después de que se inicia la hiperventilación, este efecto dura sólo 24 a 48 h y depende del volumen de tejido cerebral sano, ya que éste es el que reacciona a la disminución de la PaCO₂. Una vez que comienza la hiperventilación, la frecuencia respiratoria del ventilador debe aumentarse hasta 20/min, manteniendo un volumen corriente cercano de 12 a 15 mL/kg. Después de terminada la hiperventilación, es necesario evitar una vasodilatación reactiva, dis-

minuyendo los parámetros del ventilador lentamente, en un periodo de 24 a 48 h, para producir un retorno gradual de la PaCO₂ a niveles normales. En los casos en que la presión intracraneal aumenta luego de discontinuar la hiperventilación (efecto de rebote) puede utilizarse trometamina 1 mL/kg/h. Debe tenerse en cuenta que en los pacientes con buena distensibilidad pulmonar o en los que tengan mala distensibilidad de la pared torácica (p. ej., quienes padecen enfisema), el uso de hiperventilación puede ocasionar un aumento paradójico de la PIC. Asimismo, el uso de presión positiva al final de la espiración puede disminuir la presión de llenado en el ventrículo izquierdo con subsecuente disminución en la presión de perfusión cerebral. Es por ello que debe garantizarse un estado de euvolemia, con una adecuada presión de llenado del ventrículo izquierdo, antes de comenzar la hiperventilación en un paciente con HIC.

Barbitúricos

El objetivo principal del uso de barbitúricos en el paciente con hipertensión intracraneal es la reducción del metabolismo cerebral lo cual genera disminución del volumen y flujo sanguíneo cerebral, y con ello, de la PIC. Desafortunadamente, el uso de barbitúricos está asociado con complicaciones importantes como hipotensión, disfunción hepática, y aumento en el riesgo de infecciones. Lo anterior, sumado al hecho que el efecto de los barbitúricos en la PIC es inconsistente, ha limitado su uso (Cormio *et al.*, 1999; Schwartz *et al.*, 1984). El uso de barbitúricos en pacientes con HIC secundaria a enfermedades cerebrovasculares isquémicas está asociado a una disminución considerable en la presión de perfusión cerebral con un aumento significativo en la mortalidad (Steiner *et al.*, 2001). Tal vez entre las únicas indicaciones para el uso de barbitúricos se encuentran algunos casos de edema cerebral relacionado con lesiones tumorales y el observado en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, en particular aquellos con síndrome de Reye (una descripción detallada de estos síndromes se presenta al final de este capítulo). En caso de utilizarse, se recomienda un bolo de 40 mg/kg/IV de pentobarbital seguido por una infusión continua de 1 a 2 mg/kg/h. El coma debe mantenerse al menos durante 24 a 48 h después de obtener cifras adecuadas de PIC.

Esteroides

Con excepción del paciente con HIC secundaria a lesiones neoplásicas primarias o secundarias (metastásicas), el uso de esteroides no está indicado en el paciente con HIC, y por el contrario puede ocasionar un aumento significativo en la mortalidad asociada a complicaciones como hiperglucemia, infecciones y catabolismo muscular.

Hemicraniectomía

La cirugía descompresiva está siendo utilizada con mayor frecuencia en pacientes con infartos malignos de la arte-

ria cerebral media, especialmente en personas jóvenes con lesiones en el hemisferio no dominante. Resultados iniciales de tres estudios europeos (DECIMAL, DESTINY y HAMLET) han demostrado hasta el momento que comparados con pacientes tratados no quirúrgicamente, la hemicraniectomía en pacientes con infartos extensos en el territorio de la arteria cerebral media aumenta la supervivencia de 29% (tratamiento no quirúrgico) a 78% (en pacientes con hemicraniectomía; Vahedi *et al.*, 2005; Vahedi *et al.*, 2007b; Vahedi *et al.*, 2007a; Juttler *et al.*, 2007; Hofmeijer *et al.*, 2006). Debe tenerse en cuenta que la edad de los pacientes de estos estudios es de 18 a 60 años y el momento de la intervención quirúrgica es en las primeras 48 h después de la enfermedad cerebrovascular. De acuerdo con lo anterior, se recomienda considerar la hemicraniectomía en las primeras 48 h de una enfermedad cerebrovascular aguda en el territorio de la arteria cerebral media en pacientes de menos de 60 años de edad con más de 50% del territorio arterial comprometido. Esto es especialmente cierto en aquellos casos en los cuales el hemisferio afectado es el no dominante. Debe en este punto recordarse que aunque la supervivencia aumenta, la posibilidad de permanecer en una situación que requiera la asistencia continuada de otras personas es 10 veces mayor en estos pacientes. De lo anterior se deduce que esta decisión debe discutirse con la familia, y de ser posible con el paciente, teniendo en cuenta sus deseos y aceptación de una vida dependiente de la asistencia de otros.

DRENAJE DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La remoción de líquido cefalorraquídeo es particularmente útil en los pacientes con hidrocefalia aguda. Puede hacerse de una manera intermitente o continua a través de un catéter intraventricular. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar una infección intracraneal y que, por tanto, debe hacerse de una manera periódica un análisis (incluyendo cultivo) del LCR drenado.

Hipotermia

El uso de hipotermia para el tratamiento del paciente con HIC se basa en la capacidad teórica de esta medida de reducir el metabolismo cerebral, estabilizar la barrera hematoencefálica, y reducir el edema cerebral, la formación de radicales libres y la respuesta inflamatoria después de una enfermedad cerebrovascular isquémica. Hasta el momento se han publicado cinco series preliminares con pacientes tratados con esta modalidad de tratamiento (112 pacientes). Resultados de estos estudios han sugerido que el uso de esta técnica está asociada con una disminución en la mortalidad y un buen pronóstico a los seis meses (Hacke *et al.*, 1996; Juttler *et al.*, 2007; Berrouschot *et al.*, 1998). Es importante tener en cuenta que durante el periodo de "recalentamiento" una cantidad importante de pacientes presenta aumentos reflejos de la PIC. Otras complicaciones son hipotensión, trombocitopenia, neumonía y bradicardia. Al considerar todo lo anterior, debe

entenderse que hasta el momento el uso de la hipotermia para el tratamiento del paciente con HIC es una práctica que no está respaldada por una evidencia aceptable.

VIGILANCIA INVASIVA DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

El uso de instrumentos para medir la PIC ha hecho posible un control más exacto de la administración de fluidos, la vigilancia del intercambio de gases y el manejo de la presión arterial en el paciente con HIC (cuadro 6-3). No obstante lo anterior, el examen neurológico es la herramienta más importante para vigilar la evolución de estos pacientes. Las situaciones en las que se ha utilizado con diferentes grados de éxito la vigilancia invasiva de la PIC incluyen el traumatismo craneoencefálico, la hemorragia lobar intracraneal, la encefalitis herpética, la hemorragia subaracnoidea con hidrocefalia aguda y algunos pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas agudas. Aunque en la mayoría de los pacientes, particularmente en quienes presentan hidrocefalia obstructiva, una ventriculostomía es preferible, en otros es posible utilizar un monitor de fibra óptica (Stone, 1984).

Cuando se vigila la PIC se pueden observar dos picos seguidos por una onda final. El primer pico (onda de percusión) se origina en las pulsaciones de los plexos coroideos, mientras que el segundo (onda dicrótica) es producido por la transmisión de las pulsaciones de las grandes arterias cerebrales (figura 6-1). En personas con PIC normal, el primer pico es más prominente que el segundo. En contraste, en los pacientes con HIC la amplitud del segundo pico y de la onda final aumenta sustancialmente. Es muy importante analizar no sólo la morfología de estas ondas sino también la aparición de ondas en meseta, que como ya se analizó en este capítulo, se relacionan con vasodilatación cerebral e hipoperfusión con subsecuente deterioro neurológico. Los transductores de fibra óptica han sido muy utilizados para vigilar la presión intracraneal en las unidades de cuidado intensivo neurológico. Aunque el registro de las ondas que se obtiene con este método es de buena calidad, la fragilidad del instrumento, así como la imposibilidad de drenar líquido cefalorraquídeo son las desventajas más grandes. No obstante que paulatinamente son reemplazados por instrumentos de fibra óptica, los instrumentos de inserción intraventricular son

muy útiles en los pacientes con HIC relacionada con hidrocefalia aguda. En estos casos es posible remover LCR para disminuir la PIC. Estos catéteres intraventriculares pueden conectarse a un transductor que permite medir la PIC. Por razones evidentes, estos pacientes se encuentran en riesgo de presentar infecciones intraventriculares (ventriculitis). Por lo anterior, en la mayor parte de las unidades de cuidado intensivo neurológico se administra de manera concomitante cefotaxima 8 g/día desde el momento de la inserción del instrumento intraventricular hasta 72 h después de su remoción. Por otra parte, aunque el registro obtenido de monitores epidurales es menos confiable, su uso está indicado en aquellos pacientes con coagulopatías en quienes la inserción intraparenquimatosa de un instrumento para medir la PIC puede producir la formación de un hematoma.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

Epidemiología

Este síndrome, caracterizado por HIC y papiledema sin signos de focalización neurológica, afecta en particular a mujeres obesas en la etapa reproductiva de la vida (Ball y Clarke, 2006). En el pasado fue conocido como "seudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna". Sin embargo, en la actualidad es preferible llamarlo "hipertensión intracraneal idiopática", ya que en una gran cantidad de pacientes no es una condición benigna (Stevenson, 2008). En el cuadro 6-4 se enumeran las causas relacionadas con mayor frecuencia con la aparición de este síndrome.

Manifestaciones clínicas

En el cuadro 6-5 se presentan los signos y síntomas con más frecuencia observados en pacientes con este síndrome (Stevenson, 2008). Típicamente, esta condición se caracteriza por cefalea (99%), pérdida transitoria de la visión (también llamado oscurecimiento visual transitorio, se presenta en 68% de los casos), ruidos intracraneales pulsátiles (58%), fotopsias (54%), diplopía (38%), pérdida de la visión (30%) y dolor retroocular aumentado por el movimiento de los ojos (22%). En el examen neurológico, como ya se mencionó, es posible encontrar papiledema acompañado en ocasiones por parálisis del VI par craneal (Friedman, 2007). En un grupo importante de pacientes el dolor tiene características clínicas similares a la cefalea crónica diaria o a la migraña sin aura (Volcy-Gomez y Uribe CS, 2004).

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de este síndrome se necesita documentar la elevación de la presión intracraneal en un paciente con examen neurológico normal—con la excepción de la presencia de papiledema y ocasionalmente de parálisis del VI par craneal (Stevenson, 2008; cuadro 6-6)—. Los estudios de imágenes diagnósticas deben excluir la

Cuadro 6-3. Algunas indicaciones para vigilar la presión intracraneal

1. Pacientes con traumatismo craneoencefálico y puntaje en la escala de Glasgow inferior a 8
2. Paciente politraumatizado, con traumatismo craneoencefálico y puntaje en la escala de Glasgow inferior a 13
3. Paciente con traumatismo craneoencefálico y dificultad respiratoria que requiera PEEP superior a 15
4. Pacientes con hidrocefalia aguda especialmente aquellos con hemorragia intracerebral drenada a los ventrículos
5. Pacientes con hemorragia subaracnoidea con ventriculomegalia
6. Pacientes en estado epiléptico quienes requieran de coma barbitúrico

Cuadro 6-4. Condiciones asociadas con el desarrollo de hipertensión intracraneal idiopática

1. Deficiencia de vitamina A
2. Medicamentos
 - Retiro de corticosteroides
 - Danazol
 - Tamoxifeno
 - Hormona del crecimiento
 - Esteroides anabólicos
 - Tetraciclina y sus derivados
 - Ácido nalidíxico
 - Nitrofurantoína
 - Indometacina
 - Rofecoxib
 - Retinol
 - Retinoides
 - Litio
 - Cimetidina
3. Enfermedades asociadas/predisponentes
 - Hipertensión
 - Trombosis de senos venosos cerebrales
 - Ovario poliquístico
 - Diabetes
 - Enfermedad tiroidea
 - Hipoparatiroidismo
 - Ferropenia
 - Colitis ulcerosa
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Enfermedad de células falciformes
 - Trasplante renal
 - Cistinosis
4. Embarazo
5. Disfunción menstrual

Cuadro 6-6. Criterios para el diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática

1. Paciente alerta con examen neurológico normal o con alguna de las siguientes anormalidades:
 - Papiledema
 - Ampliación de la mancha ciega
 - Defectos en el campo visual
 - Parálisis del VI par craneal
2. Aumento de la presión del LCR (> 200 mm Hg en el paciente no obeso, > 250 mm Hg en el paciente obeso) en posición recumbente
3. La celularidad y el análisis químico del LCR deben ser normales
4. Ausencia de patologías intracraneales incluida la trombosis de senos venosos
5. Ausencia de otras causas tóxicas, hormonales o metabólicas
6. La cefalea debe desarrollarse en asociación con el aumento en la presión intracraneal y desaparecer o mejorar después del drenaje de LCR. Además, la cefalea debe ser progresiva con al menos una de las siguientes características:
 - Ocurrencia diaria
 - Dolor no pulsátil difuso, constante, o ambos
 - Dolor agravado por la tos o el pujo

meningitis crónica y neoplasia oculta (gliomatosis cerebral). Debe en este punto recordarse que algunos estudios han demostrado que estos pacientes tienen aumento en la presión del seno venoso transversal, y obstrucción o estenosis primaria de algunos de los senos venosos.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes comienza con la corrección de los factores predisponentes (cuadro 6-4). El drenaje de líquido cefalorraquídeo por medio de punciones lumbares múltiples (3 a 4 punciones en un mes) ha probado ser útil en algunos casos. En otros, la administración de acetazolamida 250 mg vía oral/día con incrementos de 250 mg cada día hasta alcanzar una dosis de 500 mg vía oral/día o hasta la aparición de efectos secundarios, ha sido suficiente para mejorar los síntomas. En algunas series no controladas se ha demostrado que la administración de esteroides durante un corto periodo puede tener efectos positivos. La cirugía con descompresión de la cubierta del nervio óptico, drenaje lumboperitoneal, o ambos, está indicada principalmente en pacientes con pérdida progresiva de la visión a pesar de un tratamiento médico adecuado o con reducción grave de la agudeza visual desde la aparición de los primeros síntomas.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL RELACIONADA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA**Insuficiencia hepática fulminante**

La HIC es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. En los estudios de necropsia, el cerebro es el órgano extrahepático más afectado, observándose edema en 50 a 80% de los casos. El edema cerebral encontrado en estos pacientes es

presencia de otras causas de aumento en la PIC y la composición del líquido cefalorraquídeo debe ser normal. Debe recordarse que algunos pacientes con trombosis de senos venosos cerebrales pueden presentar un cuadro clínico similar al presentado por pacientes con hipertensión intracraneal idiopática (Friedman, 2007). En la mayor parte de los casos la escaneografía cerebral y los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) son normales. En otros pacientes es posible observar disminución en el tamaño ventricular, prominencia de la cisterna magna, silla turca vacía y dilatación de la cubierta de los nervios ópticos (Acheson, 2006; Ball y Clarke, 2006; Friedman, 2007). En el estudio de líquido cefalorraquídeo se observa aumento en la presión de apertura con una concentración de proteínas que puede ser normal o moderadamente disminuida y contenido de glucosa y recuento de células normales. En el diagnóstico diferencial es muy importante excluir la presencia de trombosis de senos venosos,

Cuadro 6-5. Síntomas informados con más frecuencia por el paciente con hipertensión intracraneal idiopática

- Cefalea
- Visión borrosa
- Oscurecimientos visuales transitorios
- Diplopía
- Fotofobia
- Fotopsias
- Tinnitus
- Dolor cervical, de hombro o incluso de características radicales
- Náuseas

vasogénico y citotóxico (celular), afecta de manera significativa a los astrocitos de la sustancia gris y parece deberse a disrupción de la barrera hematoencefálica con acumulación de glutamato y pérdida de la reactividad vascular al bióxido de carbono. Clínicamente es difícil seguir la evolución de la HIC en estos pacientes, ya que a menudo no se observa papiledema o ninguno de los signos "clásicos" de aumento de la PIC. Con frecuencia se observa deterioro súbito del estado de conciencia con posturas de descerebración o decorticación y signos de compromiso del tallo encefálico. No se ha demostrado de manera clara que la vigilancia de la PIC mejore el pronóstico en estos casos. Debe recordarse que estos enfermos por lo general tienen diátesis hemorrágicas que aumentan en forma significativa la incidencia de hematomas intraparenquimatosos subsiguientes a la inserción del instrumento para vigilar la presión intracraneal.

Síndrome de Reye

Este síndrome tiene una incidencia de 0.3 a 0.6/100 000 habitantes en la población infantil y se caracteriza por insuficiencia hepática fulminante, encefalopatía rápidamente progresiva e HIC con edema cerebral. Estudios epidemiológicos sugieren la interacción entre la ingestión de salicilatos y ciertas infecciones virales, en particular influenza tipo A, tipo B y varicela, como factor etiopatogénico en el síndrome de Reye. Al parecer, la enfermedad se produce por deficiencia de las enzimas mitocondriales transcarbamilasa y carbamilfosfato sintetasa. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de vómito, coriza y exantema precediendo un deterioro rápido del estado de conciencia, hasta el coma profundo con disfunción del tallo encefálico. Algunos estudios han sugerido que la vigilancia de la PIC mejora en forma significativa el pronóstico en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Acheson JF: Idiopathic intracranial hypertension and visual function. *Br Med Bull* 2006;79-80:233-244.
- Adler DE, Milhorat TH: The tentorial notch: anatomical variation, morphometric analysis, and classification in 100 human autopsy cases. *J Neurosurg* 2002;96:1103-1112.
- Andrews RJ, Bringas JR, Muto RP: Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium, and potassium. *Surg Neurol* 1993;39:218-222.
- Ayata C, Ropper AH: Ischaemic brain oedema. *J Clin Neurosci* 2002;9:113-124.
- Ball AK, Clarke CE: Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol* 2006;5:433-442.
- Bardutzky J, Schwab S: Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:3084-3094.
- Bardutzky J, Shen Q, Henninger N *et al.*: Characterizing tissue fate after transient cerebral ischemia of varying duration using quantitative diffusion and perfusion imaging. *Stroke* 2007;38:1336-1344.
- Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R: Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987; 1:405-408.
- Berrouschot J, Sterker M, Bettin S *et al.*: Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med* 1998;24:620-623.
- Brady KM, Lee JK, Kibler KK *et al.*: Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2007;38:2818-2825.
- Cloyd JC, Snyder BD, Cleeremans B *et al.*: Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:301-306.
- Cormio M, Gopinath SP, Valadka A *et al.*: Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 1999;16:927-936.
- Czosnyka M, Czosnyka Z, Keong N *et al.*: Pulse pressure waveform in hydrocephalus: what it is and what it isn't. *Neurosurg Focus* 2007a;22:E2.
- Czosnyka M, Smielewski P, Lavinio A *et al.*: A synopsis of brain pressures: which? when? are they all useful? *Neurol Res* 20007b;29:672-679.
- Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I *et al.*: Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus* 2007b;22: E10.
- Dolman D, Drndarski S, Abbott NJ *et al.*: Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger RNA in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture. *J Neurochem* 2005;93:825-833.
- Fisher CM: Brain herniation: a revision of classical concepts. *Can J Neurol Sci* 1995;22:83-91.
- Frank MS, Nahata MC, Hilty MD: Glycerol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, adverse reactions, and clinical use. *Pharmacotherapy* 1981;1:147-160.
- Friedman DI: Idiopathic intracranial hypertension. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:62-68.
- Hacke W, Schwab S, Horn M *et al.*: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
- Himmelseher S: Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:414-426.
- Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A *et al.*: Hemispherectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006;7:29.
- Horn P, Munch E, Vajkoczy P *et al.*: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999;21:758-764.
- Hu K, Peng CK, Czosnyka M *et al.*: Nonlinear assessment of cerebral autoregulation from spontaneous blood pressure and cerebral blood flow fluctuations. *Cardiovasc Eng* 2008;8:60-71.
- Ishikawa M, Sekizuka E, Sato S *et al.*: Glycerol attenuates the adherence of leukocytes in rat pial venules after transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol Res* 1999;21: 785-790.
- Jantzen JP: Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:517-538.

- Juttler E, Schwab S, Schmiedek P et al.:** Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
- Kempski O:** Hypertonic saline and stroke. *Crit Care Med* 2005;33:259-260.
- Klatzo I:** Blood-brain barrier and ischaemic brain oedema. *Z Kardiol* 1987;4:67-69.
- Larsson O, Marinovich N, Barber K:** Double-blind trial of glycerol therapy in early stroke. *Lancet* 1976;1:832-834.
- Marmarou A:** A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus* 2007;22:E1.
- Muench E, Horn P, Bauhuf C et al.:** Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1844-1851.
- Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA et al.:** Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983;59:822-828.
- O'Donnell ME, Tran L, Lam TI et al.:** Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:1046-1056.
- Plum F, Posner JB:** *Diagnosis of Stupor and Coma*, 2nd. ed. Philadelphia. F.A. Davis, 1972.
- Rangel-Castillo L, Robertson CS:** Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2006;22:713-732.
- Ropper AH, King RB:** Intracranial pressure monitoring in comatose patients with cerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1984;41:725-728.
- Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW et al.:** The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984;11:434-440.
- Simard JM, Chen M, Tarasov KV et al.:** Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med* 2006;12:433-440.
- Simard JM, Kent TA, Chen M et al.:** Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007a;6:258-268.
- Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V:** Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. *Biochim Biophys Acta* 2007b;1772:947-957.
- Steiner T, Pilz J, Schellinger P et al.:** Multimodal online monitoring in middle cerebral artery territory stroke. *Stroke* 2001;32:2500-2506.
- Stevenson SB:** Pseudotumor cerebri: yet another reason to fight obesity. *J Pediatr Health Care* 2008;22:40-43.
- Tommasino C, Picozzi V:** Volume and electrolyte management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:497-516.
- Vahedi K, Benoist L, Kurtz A et al.:** Quality of life after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1181-1182.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E et al.:** Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007a;6:215-222.
- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J et al.:** Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007b;38:2506-2517.
- Volcy-Gomez M, Uribe CS:** Cefaleas en la Hipertensión Intracranial Idiopática. Revisión de diez años en un hospital colombiano. *Rev Neurol* 2004;39:419-423.
- Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ et al.:** Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1119-1124.

Jaime Toro Gómez

En este capítulo se presentan conceptos prácticos que permiten reconocer y tratar de manera adecuada al paciente en estado de coma. Con este objetivo, es de singular importancia distinguir los diferentes estados de conciencia, haciendo énfasis en las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de ésta, para comprender por qué y cuándo se deteriora. En este caso, el examen neurológico es muy importante; sin embargo, el enfoque de un paciente en coma es diferente al de un paciente consciente. El interrogatorio a la familia debe ser cuidadoso y muy completo, deberá preguntarse sobre la posible exposición a tóxicos, drogas recreacionales y medicamentos, problemas emocionales e intentos de suicidio, deberá hacerse énfasis sobre antecedentes de traumatismo craneoencefálico y descripción del lugar donde fue hallado el paciente en estado de coma, si estaba manejando o si hubo exposición a alcohol. También debe solicitarse información sobre antecedentes de infecciones, fiebre y cefalea. Es importante conocer si el paciente fue sometido a maniobras de reanimación y cuánto duraron. Asimismo es un punto de fundamental importancia conocer si existen antecedentes de diabetes y si el paciente recibe insulina. Los antecedentes de hipertensión arterial (HTA), en especial no controlada, fibrilación auricular y exposición a anticoagulantes como la warfarina son antecedentes importantes en la evaluación del paciente en estado de coma. El examen neurológico cuidadoso es importante, haciendo énfasis en la exploración neurooftalmológica, que incluye tamaño de las pupilas, asimetría, reactividad, fondo de ojo y presencia de hemorragias, movimientos oculares, pruebas vestibulares y movimientos oculares anormales como el "bobbing" ocular, vagabundeo ocular o "dipping" como se describirán más adelante. El examen motor cuidadoso, observándose las respuestas anormales a los estímulos dolorosos como movimientos de descerebración o decorticación. La presencia o no de reflejos osteotendinosos, respuesta plantar anormal y la ocurrencia o no de rigidez de nuca o signos meníngeos son de gran importancia. La información proporcionada por los familiares o acompañantes del paciente en estado de coma brinda una gran ayuda, al igual que el examen neurológico como se mencionó antes.

FISIOLOGÍA DE LA CONCIENCIA

La conciencia tiene dos componentes, el contenido y un sistema activador. El contenido está dado por los hemisferios cerebrales y comprende todas sus funciones, dentro de las cuales figuran la memoria, la concentración, la abstracción y el juicio. El sistema activador está dado por la sustancia reticular, presente en el puente, en el mesencéfalo y en el tálamo (Hinterbuchner, 1973). La activación cortical requiere de estructuras anatómicas importantes, dentro de las cuales cuatro son fundamentales: el tálamo, la porción basal del lóbulo frontal, la porción posterior del hipotálamo, y los núcleos monoamigérgicos de la sustancia reticular ascendente. Durante el estado de alerta, estas estructuras permanecen activas y disminuyen su función durante el sueño y exposición a medicamentos hipnóticos. La sustancia reticular tiene una porción rostral localizada en el mesencéfalo y porción alta del puente que con los núcleos del diencefalo contribuye a mantener al individuo alerta. Por otra parte la sustancia reticular caudal localizada en el puente y el bulbo en asociación con los núcleos de los pares craneales y la médula espinal, participan en funciones motoras, reflejas y autonómicas. La sustancia reticular ascendente consta de núcleos con definición neuroquímica específica, que se extiende a lo largo del tegmento del tallo y porción posterior del hipotálamo como se mencionó antes. Estas células que se interconectan, ascienden mediante dos haces, uno dorsal que hace relevo en el tálamo y se activa durante el estado de alerta, y sueño MOR (movimiento ocular rápido), ascendiendo a la corteza cerebral, y otro ventral que hace sinapsis terminando en la porción posterior del hipotálamo, subtálamo y porción basal del lóbulo frontal. Otra estructura importante es la porción anterior del cíngulo, que contribuye a la atención y mecanismos de motivación. Para todo el proceso de la conciencia y su activación son fundamentales algunos neurotransmisores. Los principales son: la noradrenalina que se origina en el *locus ceruleus* y la porción lateral del tegmento, la dopamina que se produce en la porción ventral del tegmento y que se conoce mejor como las neuronas A10, la serotonina que se elabora en

la porción dorsal y medial de los núcleos del rafe, la acetilcolina que se produce en la porción basal del lóbulo frontal y el tallo encefálico, la histamina localizada en la porción posterior del hipotálamo y la orexin-hipocretina localizada en la porción lateral del hipotálamo presumiblemente. Todas estas vías se proyectan hacia la corteza con blancos específicos. Por ejemplo, la noradrenalina es muy activa durante el estado de alerta, en estado de reposo durante el sueño MOR y parcialmente activa durante el sueño no MOR. Las neuronas dopaminérgicas desempeñan una función importante manteniendo el estado de alerta. La histamina inhibe la región preóptica que estimula el sueño.

Para que se produzca deterioro de la conciencia es necesario que estén afectados en forma significativa ambos hemisferios cerebrales o el tallo encefálico. El estado de alerta es de manera fundamental una función del tálamo y la sustancia reticular; el estado de conciencia y contacto con el medio, son funciones de la corteza cerebral y muy en especial de las áreas de asociación, como la región del cuneo, localizada por encima de la cisura calcarina y el precuneo localizado por delante del cuneo en la corteza parietal medial. El sistema activador del contenido de la conciencia puede afectarse de manera primaria por una lesión a nivel del tallo o tálamo que sea intrínseca, como podría ser el caso de una hemorragia a nivel del tallo o por desplazamiento de éste y el tálamo en un eje horizontal a nivel del tálamo y puente, vertical a nivel de tálamo y mesencéfalo, o mostrar compresión bilateral horizontal, por edema a nivel de los hemisferios cerebrales. El desplazamiento del tallo encefálico y el tálamo en sentido horizontal tiene más relación con el deterioro de la conciencia y los cambios pupilares que las mismas hernias.

Un paciente con una lesión intrínseca del tallo, como por ejemplo, una hemorragia puede presentarse con imposibilidad para abrir los ojos o retirar las extremidades ante estímulos dolorosos, también puede mostrar cambios pupilares como anisocoria o miosis, mirada en sesgo o escualizada (un ojo hacia arriba y el otro hacia abajo) y pruebas vestibulares negativas. Los pacientes con desplazamiento horizontal del tálamo y tallo principalmente el mesencéfalo, presentan deterioro del estado de conciencia, una asimetría en el tamaño de las pupilas, con una de éstas fijas (entre 3 y 6 mm) no reactiva a la luz, que puede evolucionar hacia unas pupilas midriáticas bilaterales no reactivas a la luz. El desplazamiento horizontal del tallo puede mostrarse también por lesiones a nivel del cerebelo, comprometiéndose de manera fundamental el puente. En este caso se observan pupilas mióticas, ausencia del reflejo corneal y de los movimientos oculocefálicos. La dilatación de una pupila, del lado opuesto al lugar donde se está efectuando el efecto de masa aunque puede verse, no es común. Esta situación se explica por rotación del tallo o por isquemia producida por desplazamiento de la rama mesencefálica de la cerebral posterior; también puede ocurrir por tracción del clivus.

El desplazamiento o compresión vertical sobre el tálamo y el mesencéfalo ocasiona pupilas fijas bilaterales

o asimetría en las pupilas en el caso de que la compresión sea asimétrica. También pueden observarse pupilas ovals en el lado donde se está ejerciendo la compresión. La respuesta motora puede ser de decorticación o descebreación, cambiando durante el día esta situación. El desplazamiento vertical cursa con menor deterioro en el estado de conciencia (Feldman, 1988).

El cuadro de desplazamiento del tálamo y del mesencéfalo ya sea en sentido vertical u horizontal puede evolucionar y producir en el paciente un cuadro de flacidez, pérdida de la respuesta motora y ausencia de reflejos pontomedulares, comprometiéndose al final la respiración y evolucionando hacia muerte cerebral. Cuando un paciente se deteriora en forma progresiva es común hablar de una hernia o de que el paciente se está herniando; sin embargo, esta terminología ha caído en desuso y se prefiere hablar de desplazamientos a nivel del tálamo y tallo encefálico o de lesiones intrínsecas.

El síndrome bihemisférico está producido por una lesión cortical, por compromiso extenso de la sustancia blanca o una disfunción cerebral secundaria a problemas metabólicos, tóxicos o crisis convulsivas. Los pacientes con lesiones bihemisféricas, presentan pocos signos localizados. Éstos al inicio abren los ojos al llamado; sin embargo, con un mayor compromiso lo hacen sólo a estímulos dolorosos. Los reflejos del tallo están conservados. Las pupilas pueden estar pequeñas pero no puntiformes. Un estado de mal epiléptico de tipo mioclónico puede observarse, principalmente en supervivientes de una reanimación cardiopulmonar. El patrón respiratorio suele ser periódico o regular. Puesto que el contenido de la conciencia está dado por los hemisferios cerebrales, lesiones multifocales, como infartos cerebrales múltiples o globales como la enfermedad de Alzheimer, pueden causar cuadros de demencia. Si el daño es tan extenso que afecte los dos hemisferios cerebrales, puede generarse deterioro de la conciencia. Tiene gran interés saber que el hemisferio dominante tiene mayor influencia sobre la conciencia que el hemisferio no dominante (Serafetnides *et al.*, 1965). Algunos especialistas han dado a conocer que infartos cerebrales que afectan el hemisferio dominante cursan con mayor compromiso de la conciencia que infartos que afectan el hemisferio no dominante (Albert *et al.*, 1976).

Fisiopatología del coma

El coma, como se mencionó antes, puede ocasionarse por lesiones estructurales o problemas metabólicos. Por tradición, se han descrito la hernia central y del uncus como generadoras de un estado de estupor y coma (McNeally y Plum, 1962); sin embargo, otros estudios anatomopatológicos han demostrado que los pacientes en estado de coma por una masa supratentorial no muestran evidencia de hernia. Lo anterior ha llevado a algunos especialistas a cuestionar la importancia de la hernia en la generación del estado de estupor y coma (Ropper, 1986).

El uso de la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro ha conducido a nuevas conclusiones de gran importancia, y ha permitido a algunos investigadores

demostrar que el desplazamiento horizontal de la glándula pineal se correlaciona más con los niveles de conciencia (Ropper, 1986). La compresión de la sustancia reticular activadora en la porción inferior del tálamo, cerca de la glándula pineal, parece que influye de manera importante con el deterioro de la conciencia. Un desplazamiento horizontal de la glándula pineal de 0 a 3 mm cursa por lo general con un estado de alerta; de 3 a 4 mm con un estado de somnolencia, de 6 a 8.5 mm, con un estado de estupor, y de 8 a 13 mm, con un estado de coma (Ropper, 1986). Este concepto de desplazamiento horizontal debe considerarse más y el deterioro de la conciencia no atribuirlo sólo a mecanismos de hernia, que se mencionarán en detalle más adelante. Los dos mecanismos de hernia más relacionados con deterioro de la conciencia son las hernias central y del uncus.

HERNIA CENTRAL

Algunas lesiones profundas o de línea media, como infartos hemisféricos o hematomas subdurales, pueden desplazar el contenido supratentorial en forma caudal a través del tentorio hacia el compartimiento subtentorial, lo que comprime la sustancia reticular del tallo. Los primeros estadios de esta hernia están caracterizados por signos que pueden confundirse con encefalopatía metabólica. Existe deterioro de la conciencia y las pupilas pueden mostrar un tamaño pequeño y reactividad a la luz. También se encuentran signos bilaterales corticoespinales y extrapiramidales representados por prensión, decorticación y respiración de Cheyne-Stokes (Caronna, 1984). En esta etapa, la hernia puede ser en potencia reversible con un tratamiento médico o quirúrgico. Cuando aparecen signos de falla mesencefálica, como dilatación pupilar no reactiva y posturas de descerebración, es muy posible que la compresión haya llevado a un infarto del tallo encefálico.

HERNIA CEREBRAL DEL UNCUS

Una lesión expansiva de un hemisferio o en la fosa media puede desplazar el uncus del lóbulo temporal medialmente a través del borde libre del tentorio y comprimir el III par craneal, el mesencéfalo y la arteria cerebral posterior. Los signos clínicos más tempranos de esta hernia cerebral son dilatación pupilar unilateral, seguida de deterioro de la conciencia y descerebración. Se puede observar descerebración bilateral cuando el pedúnculo mesencefálico contralateral es comprimido contra el borde del tentorio.

COMA DE ORIGEN METABÓLICO Y TÓXICO

Coma secundario a paro cardiorrespiratorio

Este coma puede tener muchas causas, dentro de las cuales las más importantes son: la isquemia, la anoxia, la

hipoglucemia, las fallas renal y hepática, los desórdenes de la osmolaridad y los tóxicos. En humanos el flujo sanguíneo cerebral debe estar por debajo de $20 \text{ mL} \times 100 \text{ g/min}$ para que se produzca deterioro de la conciencia (Brierley *et al.*, 1971). En este proceso de isquemia ocurre acumulación del K^+ extracelular. El metabolismo anaeróbico de la glucosa lleva a que se acumule ácido láctico, que causa daño celular. Las células cerebrales más sensibles a la hipoxia son, el área CA-1 del hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo y algunas células piramidales de la tercera y la quinta capas de la corteza cerebral (Caronna y Levy, 1986). Un grado alto de anoxia afecta las células del putamen, el caudado, el cuerpo geniculado lateral, el tálamo, la sustancia negra y el colículo inferior. Una anoxia muy grave puede afectar incluso algunas estructuras del tallo encefálico, como el *locus ceruleus* y núcleos como los vestibulares, el trigeminal y el dorsal del vago (Bell y Hodgson, 1974). En el coma producido por anoxia, hay algunos factores que ayudan al pronóstico de recuperación. La integridad del tallo encefálico en un paciente en estado de coma puede ser un factor de buen pronóstico. La *American Academy of Neurology* en una de sus guías basadas en la evidencia (Wijdicks, 2006) definió unos hallazgos al examen neurológico que le dan un mal pronóstico al paciente en estado de coma después de un paro cardiorrespiratorio, las pupilas no reactivas a la luz, la ausencia de reflejo corneal, la respuesta extensora o no respuesta a estímulos dolorosos después de tres días de observación (nivel de evidencia A). También son hallazgos que determinan un mal pronóstico, un estado de mal epiléptico mioclónico (nivel de evidencia B), la ausencia bilateral de una respuesta cortical (N20) en los potenciales somatosensoriales tomados tres días después del paro cardiorrespiratorio (nivel B), un nivel de enolasa neurooespecífica por encima de 33 mg/L (nivel B). El tiempo de inconciencia después de un paro cardiorrespiratorio que lleve a anoxia también puede ser muy significativo para el pronóstico de recuperación de un paciente.

Aproximadamente 460 000 muertes súbitas de origen cardiaco de un total de 728 743 muertes cardiacas fueron informadas en EUA en el año de 1999. Treinta y seis por ciento de estas muertes súbitas sucedieron en el hospital y 64% por fuera de él. Cerca de 18% de los pacientes sobrevivieron y fueron dados de alta en el grupo en el cual se atendió el paro en el hospital, mientras que 2 a 9% de los que presentaron el paro fuera del hospital pudieron ser dados de alta. En resumen la reanimación cardiopulmonar fuera del hospital es exitosa en menos de 10% y cuando el paciente es reanimado en el hospital, menos de 1 de cada 5 pacientes sobreviven para ser dados de alta. La funcionalidad de los pacientes es variable, pero un pobre pronóstico es frecuente, sólo 3 a 7% de los pacientes que sobreviven pueden retornar a sus actividades de trabajo normalmente. La prevalencia de un coma y un estado vegetativo, dentro de este grupo representa una enorme carga para los pacientes, sus familias, el personal de salud y los sistemas de salud (Koenig *et al.*, 2008). Un paciente después de las maniobras de reanimación se espera que despierte en tres días, si esto

no ocurre es muy posible que un daño cerebral importante haya ocurrido. Algunos factores son importantes para determinar el pronóstico, como el tiempo de anoxia, duración de las maniobras de reanimación y la causa del paro. Aunque éstos son factores importantes tampoco son determinantes. La hipertermia tiene una evidencia clase II de mal pronóstico. La fiebre en las primeras 48 h tiene un mal pronóstico y se calcula que por cada grado Celsius por encima de 37 °C, los pacientes tienen 2.26 veces más posibilidades de morir o permanecer en estado vegetativo. Sin embargo, la hipertermia no puede considerarse como único factor pronóstico. Los hallazgos electroencefalográficos, como un patrón de supresión de descarga o una actividad epileptiforme generalizada, son de mal pronóstico, aunque no pueden considerarse como factor determinante en el pronóstico del paciente (nivel de recomendación C). Otros marcadores bioquímicos, como la astroglia sérica S100 o la isoenzima creatincinasa, tienen poca evidencia como factores pronóstico (recomendación U). En cuanto a la vigilancia de la presión intracraneal tampoco hay evidencia clara de que su uso sea útil o no (nivel de recomendación U). El uso de las neuroimágenes como la TAC o la RM de cerebro y la presencia de edema en estas imágenes, tampoco han sido consideradas como herramienta de pronóstico en un paciente en estado de coma después de maniobras de reanimación (recomendación U).

Ciertas interrogantes, en cuanto a pronóstico, son planteadas a los neurólogos por parte de la familia de un paciente en estado de coma, después de las maniobras de reanimación: el paciente despertará, y como será su discapacidad. El neurólogo deberá ser claro en cuanto a los hallazgos, deberá reunirse varias veces con la familia y ser muy conciso en cuanto al pronóstico, debe recordarse que 40 a 50% de los familiares de pacientes en unidades de cuidado intensivo no entienden el pronóstico (Teno *et al.*, 2000) dado por los médicos. El adecuado entendimiento de la familia en cuanto al estado y pronóstico del paciente debe ser muy claro, para permitir a ésta tomar decisiones a futuro, como si hace un nuevo paro el paciente, se le reanime o si se le continuarán todas las medidas de soporte como antibióticos, vasopresores, y demás, o si por el contrario, se le asegurará sólo un cuidado paliativo.

La hipotermia ha mostrado producir buenos resultados en cuanto a la prevención de daño cerebral, y funcionalidad, después de un proceso de reanimación. Ésta debe iniciarse lo antes posible después del paro cardiopulmonar, el tiempo más adecuado entre el momento del paro y la instauración de la hipotermia, es de 8 h en promedio. El recalentamiento debe ser progresivo, en un tiempo de 8 h después una hipotermia de 24 h. Este proceso debe ser lento para evitar daño cerebral, vasodilatación y choque (Felberg *et al.*, 2001).

Coma hipoglucémico

El coma hipoglucémico se observa sobre todo en pacientes previamente diabéticos, también por interacción de medicamentos. La fisiopatología del coma en pacientes

con hipoglucemia parece ocasionarse por una disminución en la actividad neuronal debido al insuficiente suministro de glucosa. A diferencia de lo que ocurre con la isquemia y la anoxia, se afecta más difusamente la corteza cerebral y los núcleos de la base, sin afectarse las células de Purkinje del cerebelo o el tallo encefálico. En la hipoglucemia los sectores CA1 y CA4 del hipocampo y los núcleos de la base incluyendo el tálamo son los más afectados. Algunos medicamentos potencian el efecto hipoglucemiante de la insulina o de hipoglucemiantes orales, como la fenilbutazona, el ácido acetilsalicílico, el dicumarol, el cloranfenicol, el propranolol, el litio y algunos otros. El alcohol también es una causa frecuente de hipoglucemia. El paciente alcohólico tiende a ayunar con frecuencia y el daño de su hígado impide una adecuada glucogenólisis; el metabolismo del alcohol requiere dinucleótido de adenina nicotinamida que está disminuido. Esta disminución lleva a un bloqueo en la glucogénesis. El alcohol aumenta este bloqueo, pues algunos equivalentes hidrógenos (H⁺) del alcohol entran a la mitocondria e interfieren con la degradación de algunos ácidos grasos libres a acetyl coenzima A. El estado de coma en algunas series, como la de Malouf y Brust (1985), ocurría con niveles de glucemia de 2 a 28 mg/dL; el estupor con niveles de 8 a 59 mg/dL; y el estado de obnubilación con niveles de 9 a 60 mg/dL. El pronóstico de un paciente en estado de coma hipoglucémico lo puede proporcionar el electroencefalograma. Entre más tiempo dure este examen isoelectrico, más necrosis neuronal ocurre (Auer, 1986). No es claro el tiempo de hipoglucemia para producir daño cerebral importante. Se considera prolongada una hipoglucemia de 12 h o más y el pronóstico en estos casos es malo siendo su recuperación poco probable. El tratamiento, cuando se detecta hipoglucemia es la administración de 50 mL de glucosa a 50%, si hay disponibilidad de glucagón también puede inyectarse 1 mg subcutáneo.

Coma por hiperglucemia

La diabetes tipo I predispone a cetoacidosis. La hiperglucemia no cetósica es más común que la diabetes tipo II. Un grupo importante de pacientes llegan en estado de estupor a los servicios de urgencia y se recuperan rápidamente corrigiendo la osmolaridad y la glucemia. Dentro de las causas de coma en un paciente diabético figuran el edema cerebral, las convulsiones por hiponatremia, las lesiones estructurales del sistema nervioso central (SNC) que producen hiperglucemia y las infecciones. El coma puede precipitarse por la discontinuación de medicamentos como la insulina y los hipoglucemiantes orales. El manejo de un paciente en estado de coma por hiperglucemia es la infusión de 2 a 4 L de solución salina en la primera hora, la administración de insulina hasta que los niveles de potasio estén en 3.2 mmol/L. Si la glucemia es mayor a 300 mg/dL se deben aplicar 10 UI de Insulina corriente, para continuar con 6 UI/h. Si la glucemia está por debajo de 300 mg/dL deben aplicarse 5 unidades de Insulina corriente y luego 3 UI/h.

Coma por toxicidad con algunos medicamentos

Algunos medicamentos como el acetaminofén, el ácido acetilsalicílico o la amitriptilina pueden ocasionar coma en pacientes expuestos a una dosis tóxica. Una sobredosis de acetaminofén puede causar insuficiencia hepática. Los pacientes se presentan con compromiso grave de esta función y este daño lleva a edema cerebral que si no se trata de inmediato puede inducir muerte cerebral. La causa del estado de coma es hiperamonemia y edema cerebral fulminante. El uso de carbón activado en la primera hora de la intoxicación puede evitar el estado de coma. Debe realizarse lavado gástrico y la infusión de 150 mg/kg de *N*-acetil cisteína hasta que se normalicen las pruebas de función hepática o se haga un trasplante.

La intoxicación con amitriptilina también es frecuente y puede llevar al paciente a un estado de coma. El efecto anticolinérgico induce al enfermo a presentar pupilas dilatadas y contracciones mioclónicas, algunos pacientes pueden presentar clono, rigidez y oftalmoplejía. Debe usarse en el tratamiento carbón activado y bicarbonato de sodio si el pH es menor de 7.0. El uso de sulfato de magnesio es importante para evitar arritmias ventriculares. La prolongación del complejo QRS en el ECG en un paciente en estado de coma debe hacer sospechar una intoxicación con tricíclicos.

La intoxicación con ácido acetilsalicílico tiene una mortalidad de hasta 20%. Las dosis altas de ácido acetilsalicílico pueden ocasionar depresión respiratoria, por estímulo directo a nivel de los centros respiratorios del bulbo. Los salicilatos pueden generar hemorragias cerebrales, edema cerebral e hipoglucemia. La alcalinización de la orina es una forma de tratamiento y aumenta la eliminación del salicilato. Debe administrarse complemento de potasio para evitar la hipopotasemia.

Otras formas de encefalopatía metabólica, como las insuficiencias hepática, renal y pulmonar, la hiponatremia y algunas más, pueden llevar al paciente a un estado de coma. La encefalopatía hepática se ha considerado como secundaria a la acumulación de productos tóxicos en el espacio extracelular, que no se han metabolizado en el hígado. También influyen otros factores, como cambios en la barrera hematoencefálica, balance anormal de neurotransmisores y cambios en la actividad de la bomba $\text{Na}^{2+}\text{-K}^+$ ATPasa dependiente en la membrana neuronal.

En la insuficiencia renal se esperaría que la encefalopatía se correlacionara con los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo; sin embargo, esto no ocurre. Se encuentran pacientes con niveles muy altos, que mantienen un buen estado de conciencia, mientras otros con niveles más bajos pueden estar somnolientos e incluso en estado de estupor (Plum y Posner, 1972). Los pacientes urémicos no presentan edema cerebral, como podría esperarse. La barrera hematoencefálica en uremia es más permeable; por ello llegan a la célula cerebral ácidos orgánicos que inhiben algunos procesos enzimáticos de la neurona, lo que ocasiona síntomas neurológicos.

En la encefalopatía por enfermedad pulmonar, los síntomas neurológicos parecen producirse particular-

mente por retención de CO_2 y narcosis consiguiente (Plum y Posner, 1972). La alteración del estado de conciencia se genera más por compromiso de los hemisferios cerebrales, que por alteración de la sustancia reticular. Durante la retención de CO_2 , y la narcosis, el consumo de glucosa baja de 40 a 50%, mientras que el de oxígeno permanece sin modificar.

DELIRIO

El delirio es una alteración global de la función cognitiva, caracterizado por problemas en la atención y asociado a cambios en los niveles de conciencia y alteración en el pensamiento. Contrariamente al coma que se ha discutido antes, en el delirio se conserva la función de alertamiento. El delirio precede o sigue al coma. Se ha asociado a lesiones focales y en particular a problemas a nivel frontal, parietal y de los núcleos de la base. El delirio se confunde con depresión o con demencia en 84% de los casos. Éste puede clasificarse en hiperactivo, hipoactivo o mixto. El paciente con un delirio hiperactivo está agitado, combativo y pueden hacerse daño a sí mismo o con quien tenga contacto. En el delirio hipoactivo, el paciente está la mayor parte del tiempo pasivo, sin mucha interacción con el personal médico o de enfermería que lo cuida. En el mixto, ocurren momentos de delirio hiperactivo e hipoactivo. Algunas estadísticas han demostrado que el delirio mixto e hipoactivo son más prevalentes que el hiperactivo. El delirio ocurre en hasta 30% de los pacientes que son admitidos a los servicios médicos y en 10 a 60% de la población quirúrgica. En las unidades de cuidado intensivo éste puede observarse hasta en 50 a 90% de los pacientes.

Dentro de los factores que contribuyen a la producción de delirio, figuran la edad avanzada, presencia de un trastorno mental previo, como un cuadro de demencia, bajo nivel educativo, desnutrición, uso de sustancias psicoactivas o exposición al alcohol. También puede asociarse a infecciones, estado de choque, hipoxia, alteraciones electrolíticas, cirugías, exposición a algunos medicamentos como benzodiazepinas y opioides, el retiro abrupto de algunos medicamentos o la presencia de alguno en especial.

El manejo del delirio debe incluir algunas medidas generales para prevenirlo, por ejemplo, controlar el nivel del ruido, evitar terapias y la movilización de los pacientes, la aplicación de catéteres, y las inmovilizaciones. Es importante facilitarle al enfermo sus anteojos si así lo requiere, al igual que sus audífonos. El principio fundamental para el manejo del delirio es la identificación de los factores precipitantes. Deben buscarse factores fisiológicos, metabólicos y farmacológicos que ocasionen el delirio y corregirlos o retirarlos. Algunos de los factores más comunes y desencadenantes son el traumatismo craneoencefálico, la exposición a sedantes y analgésicos, los anticolinérgicos, la sepsis, la insuficiencia respiratoria, el estado de choque, la ventilación mecánica y la privación de sueño.

El uso de medicamentos para el paciente con delirio está indicado en los casos en los cuales éste ponga en

peligro su seguridad, en los casos en los cuales persista a pesar de retirar los factores precipitantes o en los cuales los factores precipitantes no puedan removerse o el proceso sea largo. El haloperidol es un medicamento útil para el manejo del paciente con delirio, al igual que la olanzapina. Vale la pena recordar que las benzodiazepinas pueden ser útiles en el delirio por supresión de alcohol; sin embargo, este tipo de medicamento puede exacerbar otros tipos de delirio.

EXAMEN DEL PACIENTE EN ESTADO DE COMA

El examen del paciente en estado de coma debe incluir en primer lugar un examen general minucioso y un adecuado interrogatorio a los familiares, para tratar de determinar los antecedentes de hipertensión arterial (HA), convulsiones, enfermedades previas, traumatismo, historia de medicaciones prescritas previamente y antecedentes psiquiátricos. La inspección inicial dará información importante sobre aspectos como la coloración de la piel, el aliento, las huellas de traumatismo, la presencia de vómito, y demás. Los datos suministrados por la familia ayudan a diagnosticar el origen del estado de coma. La piel pálida y sudorosa debe considerarse un estado de choque que muy posiblemente podría ser hipoglucémico; el aliento puede detectarse como alcohólico, urémico, cetoacidótico, y demás. Por ejemplo, el vómito puede considerarse un cuadro de hipertensión endocraneal por hemorragia cerebral o un proceso tóxico. La presión arterial y el pulso también proporcionan información significativa sobre el estado del paciente. Un cuadro de HTA en un paciente en estado de coma puede ser respuesta refleja a un cuadro de hipertensión intracraneal (de reflejo de Cushing) o por lesión isquémica del tallo. Comúnmente, cuadros de HTA acompañan hemorragias cerebrales. Rara vez un cuadro de HTA por sí mismo puede producir estado de coma, como podría ocurrir en la encefalopatía hipertensiva. Cuadros de hipotensión arterial en un paciente en estado de coma pueden indicar infarto de miocardio, choque hemorrágico, sepsis o sobredosis de un medicamento hipnótico.

La presencia de bradicardia asociada con HTA es muy indicativa de compresión del tallo; éste podría ser el caso de hernia transtentorial. Al tomar la temperatura, se recomienda que sea la rectal; cuadros de hipotermia pueden relacionarse con la enfermedad de Wernicke, sobredosis de barbitúricos o hipotiroidismo. La fiebre debe considerarse como un cuadro de meningitis o absceso cerebral; recuérdese que pacientes en estado de coma pueden no mostrar rigidez de nuca. Esto es aplicable a cuadros de meningitis o hemorragia subaracnoidea (HSA).

RESPIRACIÓN

La respiración es uno de los parámetros más variables y que más información da en el paciente en estado de

coma. La intubación se hace cuando el ritmo respiratorio es irregular o cuando hay cambios en la oxigenación. El patrón respiratorio cambia con los cambios de conciencia.

Respiración de Cheyne-Stokes

Esta respiración es bastante común, alterna periodos de hiperventilación y apnea. Los periodos de hiperventilación pueden ir desde 30 hasta 40 respiraciones por minuto, con un patrón en "*crescendo*" y "*decrescendo*", mientras que la hipoventilación puede ir desde 14 hasta 20 respiraciones por minuto. La respiración de Cheyne-Stokes se observa más en lesiones que afectan ambos hemisferios cerebrales o un hemisferio, el diencefalo o el tallo encefálico. Esta respiración puede aparecer en problemas metabólicos, infartos cerebrales bilaterales, encefalopatía hipertensiva o en insuficiencia cardiaca congestiva. También se observa en pacientes con bajo gasto cardiaco.

Hiperventilación central neurogénica

Ésta es una respiración rápida, de hasta 40 a 70 por minuto. Se produce, en general por compromiso bilateral del tegmento en el puente, en lesiones mesencefálicas o bihemisféricas. La hernia transtentorial es causa muy frecuente de hiperventilación central. En este tipo de respiración se observa alcalosis respiratoria con aumento del pH, disminución del CO_2 y aumento de la PO_2 .

Respiración apnéusica

La respiración apnéusica se caracteriza por periodos de apnea durante la inspiración que pueden durar entre 2 y 3 seg, seguidos por una espiración que también puede tener un periodo corto de apnea. Esta respiración generalmente se aprecia en lesiones pónicas, principalmente en la porción lateral del tegmento, en su porción más baja. Se observa en un infarto de la arteria basilar; también puede ser causada por cuadros de hipoglucemia, anoxia o meningitis graves.

Respiración en racimos o "tipo cluster"

Esta respiración está caracterizada por periodos cortos de respiración normal, seguida de periodos cortos de apnea de duración variable. Se produce por lesiones pontobulbares. Otras causas son las hemorragias cerebelosas con compresión a nivel del tallo o las encefalopatías anóxicas.

Respiración atáxica

Como bien la describió Fisher (1969), ésta es una respiración con una inspiración o espiración que muestra un fenómeno de rueda dentada. Es irregular con inspiraciones y aspiraciones no coordinadas. La lesión en el tallo que produce esta respiración se localiza en la sustancia reticular de la porción dorsomedial del bulbo. También puede observarse en hemorragias cerebelosas o del puente.

Hipo, bostezo y vómito

Los tres comprometen la musculatura respiratoria; sin embargo, el bostezo es el que tiene una función respiratoria. Los tres procesos se integran en la porción baja del tallo encefálico. El bostezo no ha sido estudiado de manera suficiente, pero parece incluirse en el mantenimiento de la adaptabilidad pulmonar. No es muy claro que en el tallo encefálico haya un centro donde se integre el proceso del bostezo, como sí lo hay para el vómito y el hipo. El bostezo se relaciona con estados de somnolencia. Según algunos especialistas, el bostezo se puede observar en lesiones estructurales del lóbulo temporal y del tercer ventrículo (Plum y Posner, 1972). El bostezo, en general, puede presentarse en lesiones de la fosa posterior. Cuando el paciente bosteza tiende a estirarse y puede encontrarse somnoliento. Es raro ver pacientes en estado de coma que bostecen y se estiren.

El hipo parece ser un reflejo gastrointestinal, que afecta la musculatura respiratoria (Newson, 1970). El reflujo y la patología gastrointestinal son muchas veces la causa del hipo. Las causas neurológicas de éste son por lo general lesiones expansivas o infecciosas que afectan el bulbo. El ácido valproico puede ser útil en su tratamiento.

El vómito también es un reflejo gastrointestinal que se integra en el bulbo, al nivel de la porción lateral de la sustancia reticular, en el tracto solitario. Lesiones que afectan los núcleos vestibulares en el bulbo pueden producir vómito. Los ependimomas y los meduloblastomas que se localizan en el piso del cuarto ventrículo lo producen con mucha frecuencia, al igual que las lesiones que aumentan la PIC.

RESPUESTA A ESTÍMULOS

La respuesta a diferentes estímulos, como los verbales o dolorosos, son muy importantes para determinar en qué grado está afectado el estado de conciencia. El estímulo verbal puede hacerse pidiéndole al paciente que abra los ojos o que apriete la mano. Este estímulo puede efectuarse en diferentes tonalidades hasta lograr una respuesta. Si mediante estímulos verbales solos no se obtiene respuesta, éstos se pueden combinar con movimiento, como sacudiendo al paciente. Si no es posible lograr una respuesta mediante los estímulos anteriores, deben practicarse estímulos dolorosos para lograr algún movimiento. Ante los estímulos dolorosos el paciente puede reaccionar con movimientos normales de retirada, o con movimientos de descerebración o decorticación. La descerebración puede ser bilateral o de un solo lado, y está caracterizada por hiperextensión de las extremidades afectadas, con pronación de la extremidad superior. La descerebración bilateral ocurre en lesiones bilaterales en el mesencéfalo o en el puente, en lesiones hemisféricas profundas, en estadios tardíos de una degeneración rostrocaudal y en algunas encefalopatías metabólicas como la anoxia, coma hepático, intoxicación con drogas o hipoglucemia. Estas posturas de descerebración pueden ocurrir en pacientes conscientes, con una lesión del tallo.

La descerebración unilateral es menos grave que la forma bilateral (Fisher, 1969), y puede aparecer en forma transitoria, en cuadros de hemiparesia, en particular durante las primeras horas. Esta postura unilateral de descerebración puede presentarse secundaria a una lesión de la corteza motora, de la corona radiada o del puente (Fisher, 1969). También puede observarse en cuadros de hipertensión intracraneal (HIC). La postura de decorticación se caracteriza por una flexión de los antebrazos, las muñecas y los dedos, acompañada de aducción de las extremidades superiores y extensión, rotación interna y plantiflexión de las extremidades inferiores. Esta postura se aprecia en lesiones de hemisferios cerebrales, cápsula interna o porción rostral del pedúnculo cerebral (Plum y Posner, 1972).

MOVIMIENTOS EN EL PACIENTE EN ESTADO DE COMA

El paciente en coma, aunque en muchas ocasiones puede no presentar ningún movimiento, en otras puede tener movimientos muy estereotipados que escapan al examinador, como mioclonías, temblores, atetosis, hemibalismo o simplemente inquietud, como movimientos constantes del tronco y de las extremidades (Fisher, 1969). Por ejemplo, las fasciculaciones se observan con frecuencia en lesiones hemorrágicas o isquémicas cerebrales durante el proceso de una paresia, y desaparecen cuando el paciente pierde el movimiento. Otros movimientos muestran inquieto al paciente, entre ellos flexión del tronco y extremidades, que en algún momento pueden simular atetosis, corea o hemibalismo.

En otros pacientes es posible observar temblores atípicos y mioclonías. Estas últimas pueden presentarse secundarias a una encefalopatía hipóxica, y constituyen el denominado síndrome de Lance-Adams (Lance y Adams, 1963).

SIGNOS NEUROOFTALMOLÓGICOS DEL PACIENTE EN ESTADO DE COMA

Muchos de los pacientes en estado de coma aparecen con los ojos cerrados. En otros estados en los cuales se recuperan los ciclos de vigilia y sueño, como en los estados vegetativos, algunos autores hablan de estado de coma con ojos abiertos.

Parpadeo

El parpadeo está muy relacionado con el estado de alerta del paciente. Si un paciente en coma presenta parpadeo, se puede decir que hay alguna forma de actividad reticular (Fisher, 1963). El parpadeo también indica que parte del tegmento del tallo encefálico está intacto y que el nervio facial está conservado de manera parcial. El estímulo lumínico puede desencadenar parpadeo que indi-

ca una conservación de la vía óptica y de los nervios faciales.

Respuesta a la amenaza

La presencia de esta respuesta normal, indica que una gran parte del sistema nervioso central está funcionando. La exploración de esta respuesta debe efectuarse de manera que al aproximar la mano a los ojos del paciente no se cree una corriente de aire que estimule la córnea. La respuesta también será de parpadeo.

Fondo de ojo

La evaluación del fondo de ojo en el paciente en estado de coma es muy importante y debe practicarse de manera rutinaria. Con este examen se buscan signos de HIC, como papiledema o hemorragias subhialoides que pueden indicar HSA, hemorragia parenquimatosa o traumatismo craneoencefálico grave. El papiledema es difícil de observar en pacientes que presentan estado de coma en forma aguda. El síndrome agudo de aumento de la presión intracraneal o la trombosis venosa pueden disminuir el pulso venoso y borrar los bordes de la papila.

Examen pupilar

Las pupilas en el paciente comatoso informan y ayudan a aclarar el diagnóstico. El tamaño, reactividad y forma pupilar son de suma importancia y pueden ir cambiando. Una pupila oval es generalmente transitoria e indicativa de aumento de la presión intracraneal por una masa ipsolateral al cambio pupilar. Generalmente evoluciona a una pupila dilatada poco reactiva a la luz, para continuar siendo dilatada y no reactiva a ésta. La forma se explica, por cambios en el tono parasimpático. Las pupilas pueden ser puntiformes por lesiones a nivel del puente, medianas por lesión a nivel del tegmento del mesencéfalo o dilatadas por compromiso del III par craneal. Se producen también por compresión a nivel del complejo oculomotor mesencefálico, tracción del III par craneal o presión del nervio contra el clivus. En un coma metabólico, las pupilas son por lo general pequeñas pero reactivas a la luz. Algo similar ocurre en las primeras fases de hernia central y en compresiones tempranas del tallo encefálico por una masa cerebelosa. Las pupilas pequeñas se observan también en pacientes durante el sueño normal y en enfermos de edad avanzada. Las pupilas muy pequeñas que reaccionan de manera lenta a la luz y que cambian con la administración de naloxona son características de la intoxicación por opiáceos.

Las pupilas dilatadas fijas bilaterales indican sobreactividad simpática y pueden observarse en intoxicación con atropina, escopolamina, o alcohol metílico. Las pupilas dilatadas en forma mediana o completa pueden observarse en intoxicación con glutetimida o sobredosis de tricíclicos. En casos de estado de coma desencadenado por anfetaminas, cocaína o LSD, las pupilas están dilatadas pero reaccionan a la luz.

Movimientos oculocefálicos

Los movimientos oculocefálicos se exploran girando la cabeza del paciente en formas horizontal y vertical. Normalmente, cuando la cabeza se gira hacia un lado, los ojos, bajo influencia del laberinto, se desvían de manera conjugada hacia el lado contralateral. Cuando se exploran los movimientos oculocefálicos se busca comprobar la integridad de los nervios oculomotores, músculos, centros localizados en el tallo correspondientes a movimientos oculares, VIII par craneal, laberinto y fascículo longitudinal medio. La presencia de movimientos oculocefálicos descarta una lesión extensa del tallo que explique un estado de coma en el paciente o un cuadro de intoxicación con barbitúricos. El vagabundeo ocular consiste en un movimiento lento de los ojos en forma horizontal de un lado hacia el otro, se observa en pacientes en estado de estupor que pueden despertar con los estímulos. Por lo general, este movimiento desaparece cuando el paciente entra en estado de coma. La desviación de los ojos en forma horizontal puede ser hacia el lado de la lesión y en contra de la hemiparesia o hacia el lado de la hemiparesia y en contra de la lesión en cuyo caso debe sospecharse una lesión talámica. La desviación permanente de los ojos hacia abajo también es indicativa de una compresión talámica. Se observa comúnmente en una encefalopatía posreanimación.

Movimientos oculares anormales en el paciente en estado de coma

En el paciente en estado de coma se pueden producir movimientos anormales de los ojos que ayudan a localizar la lesión. El movimiento periódico alternante, consiste en el movimiento horizontal de los ojos hacia la derecha e izquierda cada determinados minutos. Este movimiento se observa en lesiones bihemisféricas, del mesencéfalo o el vermis cerebeloso. El movimiento de los ojos en ping-pong, consiste en el movimiento horizontal de los ojos hacia la derecha e izquierda cada determinado número de segundos, este movimiento es indicativo de una lesión bihemisférica o del vermis. El nistagmo de convergencia consiste en abducción bilateral de los ojos con un rápido regreso de los ojos hacia el centro. Se observa en lesiones del mesencéfalo. En el nistagmo retráctil se observa retracción de la órbita. Es característico de lesiones mesencefálicas. El "bobbing" ocular se caracteriza por un movimiento de los ojos, rápido hacia abajo y lento hacia arriba, es patognomónico de lesión del puente. El *dipping* ocular está caracterizado por un movimiento lento de los ojos hacia abajo y rápido hacia arriba. Es característico de una lesión bihemisférica.

Pruebas vestibulares

Las pruebas vestibulares o calóricas pueden efectuarse con agua fría o caliente. En pacientes en estado de coma son útiles para evaluar el estado del tallo encefálico. En principio para efectuarlas, se irriga el conducto auditivo con 20 a 100 mL de agua a 10 °C, más fría que la temperatura del cuerpo, se eleva la cabecera de la cama 30 grados; por lo común se produce una desviación tónica de la mirada hacia el lado donde se está irrigando el oído,

seguida de un nistagmo hacia el lado contralateral. Si se irriga el oído con agua caliente a temperatura mayor de 44 °C, los ojos se desvían tónicamente hacia el lado opuesto donde se irriga el oído; a continuación se presenta una fase de nistagmo hacia el mismo lado donde se irriga el oído. Esta fase rápida depende de la integridad del tallo. Existe una mnemotecnica en inglés que ayuda a recordar la fase rápida del nistagmo:

COWS = Cold: opposite, Warm: same

La fase del nistagmo, por lo general, está disminuida o abolida en pacientes con lesión del tallo, mientras se conserva la fase tónica de desviación de los ojos hacia el oído que se está irrigando con agua fría. Si se irrigan ambos oídos con agua fría, los ojos se desvían tónicamente hacia abajo; si la irrigación es con agua caliente, la mirada se desvía hacia arriba.

MANEJO DEL PACIENTE EN ESTADO DE COMA

Al llegar al servicio de urgencias un paciente en estado de coma, el primer procedimiento, es asegurar una vía aérea, si es necesario mediante intubación. Antes de hacerlo, es muy importante analizar el patrón respiratorio del paciente, ya que puede ofrecer información acerca de la etiología del coma y la lesión cerebral (cuadro 7-1).

Cuadro 7-1. Manejo del paciente en estado de coma

Inmediato

1. Asegurar vía aérea
2. Si hay traumatismo, estabilizar cuello
3. Maniobras de reanimación si son necesarias
4. Estudios de sangre urgentes: glucemia, electrolitos, BUN, creatinina, biometría hemática, TP, TPT, Ca, Mg, osmolaridad, niveles de antidepressivos tricíclicos, escopolamina, barbitúricos
5. Administración de glucosa a 50%, 25 g, IV
6. Signos vitales. Monitoreo electrocardiográfico
7. Naloxona 0.4 a 0.8 mg, IV; tiamina 100 mg, IV
8. Si hay convulsiones, fenitoína 18 a 20 mg/kg
9. Examen físico breve
10. Si se sospecha meningitis, punción lumbar
11. Signos de hernia, manitol, hiperventilación, medidas posicionales

En seguida

1. Sonda nasogástrica y vesical
2. Muestras completas para tóxicos
3. Si continúan crisis convulsivas, fenobarbital 10 a 15 mg/kg
4. Si hay arritmia cardiaca por anticolinérgicos o atropínicos puede considerarse el uso de fisostigmina 0.5 mg, hasta un máximo de 4 mg, IV
5. Examen completo. Trate cualquier alteración metabólica en seguida

Después

1. TAC cerebral y otros estudios radiológicos
2. Punción lumbar si así se requiere y no hay hipertensión intracranial

Una vez que se ha asegurado una vía aérea adecuada, se procede a tomar muestras de sangre para glucemia, química y tóxicos. Inmediatamente después deben administrarse 25 a 50 g de dextrosa si no puede realizarse rápidamente una glucometría. Aun en caso de estado de coma hiperosmolar la aplicación de una ampolla de dextrosa no será perjudicial. A todo paciente deberán aplicársele también 0.4 a 0.8 mg de naloxona y tiamina 100 mg, aun sin conocer los antecedentes de alcoholismo o intoxicación con opiáceos (Caronna, 1984). El flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, se ha utilizado con resultados favorables en pacientes con encefalopatía hepática. También puede utilizarse para diagnosticar o excluir una intoxicación por benzodiazepinas. Se usa como medida diagnóstica en la inconsciencia de etiología desconocida para determinar si se debe a benzodiazepinas, a otros fármacos, o a una lesión cerebral. La dosis recomendada de flumazenil es de 0.3 a 0.6 mg, con una dosis máxima de 2.0 mg. Según algunos especialistas, no es recomendable utilizar de rutina este medicamento en los servicios de urgencias (Young y Ropper, 1998). Pasar una sonda nasogástrica puede ser necesario en muchos casos, para determinar la presencia de tóxicos en el jugo gástrico. El procedimiento pone al paciente en peligro de broncoaspiración, en particular, en casos de intoxicación, por lo cual se recomienda el uso de una sonda endotraqueal, si así se requiere. En casos de HIC con signos de hernia están indicadas la hiperventilación, las maniobras posicionales y las soluciones hiperosmolares como el manitol.

En un paciente en estado de coma secundario a traumatismo craneoencefálico se utiliza con mucha frecuencia la escala de evaluación denominada escala de Glasgow, con la cual se debe estar familiarizado (cuadro 7-2).

En esta escala se evalúan la apertura ocular, las respuestas motora y la verbal. El máximo puntaje es 15; puntajes menores de 8 se observan en pacientes en estado de coma, y pueden indicar un traumatismo grave; puntajes mayores de 12 indican traumatismo leve (Teasdale y Jennett, 1974). Aunque la escala de Glasgow es de gran uso en el mundo entero, muchos autores la critican y por

Cuadro 7-2. Escala de Glasgow

Apertura de ojos	
Espontánea	4
Orden verbal	3
Dolor	2
Nula	1
Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza	5
Retira a estímulos	4
Respuesta flexora anormal	3
Respuesta extensora anormal	2
Nula	1
Respuesta verbal	
Orientado	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Nula	1

este motivo se han desarrollado nuevas, dentro de las cuales figura la Escala FOUR que logra un mayor detalle en cuanto al estado neurológico del paciente (*Full Outline of Unresponsiveness*) (cuadro 7-3).

ESTADO VEGETATIVO

Aproximadamente de 10 000 a 25 000 pacientes adultos y 6 000 a 10 000 niños en EUA tienen un diagnóstico de estado vegetativo persistente. No se ha publicado hasta la actualidad estudios clase I de esta condición (*Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*).

Desafortunadamente se han venido introduciendo términos neurológicos múltiples para describir diferentes estados de conciencia, que sólo ofrecen definiciones pobres y bastante confusas. Por esta razón, un comité de la *American Neurological Association* recomienda no utilizar expresiones como **estado apático, mutismo aquinético, coma vigil, coma alfa, muerte neocortical e inconsciencia permanente**. Estas expresiones se han utilizado por parte de muchos especialistas para referirse a un estado vegetativo o un síndrome de enclaustramiento (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Jennett y Plum (1972) fueron los primeros que introdujeron la denominación de estado vegetativo que para otros es un estado de coma con ojos abiertos. En este estado ocurre un daño cerebral muy grave que lleva al paciente a incomunicación con su medio externo o consigo mismo, mientras conserva funciones vegetativas

como la cardíaca, la respiratoria y el mantenimiento de la presión arterial. Todas las funciones cognitivas están perdidas en estos pacientes, pero se mantienen los ciclos de vigilia y sueño. Hay criterios para el diagnóstico de pacientes en este estado: 1) El paciente no puede mostrar evidencia alguna de estar conectado consigo mismo o con su medio externo. Puede presentar apertura ocular refleja o espontánea. 2) No hay comunicación entre el examinador y el paciente, ni auditiva ni escrita, que sea significativa o consistente. El paciente no puede seguir objetos con los ojos en forma consciente; puede mover sus ojos, rastreando algunos objetos en forma ocasional. No ofrece respuesta emocional a estímulos verbales. 3) No hay emisión ni comprensión del lenguaje. 4) El paciente puede sonreír, llorar o fruncir el ceño en forma inconsistente y no relacionada con estímulos. 5) Los ciclos de vigilia y sueño están presentes. 6) La función de la médula espinal y del tallo son variables. Algunos reflejos primitivos, como la succión, chupeteo, deglución y masticación, pueden estar presentes. Las pupilas pueden ser reactivas, los reflejos oculocefálicos pueden ocurrir, puede haber reflejo de prensión y los reflejos osteotendinosos pueden estar presentes. 7) La presencia de movimientos voluntarios o algún grado de comprensión en el paciente, no importa qué tan rudimentarios sean, son signos de cognición y son incompatibles con el diagnóstico de estado vegetativo. No debe haber actividad motora que sugiera comportamiento aprendido, ni debe haber imitación. Algunos movimientos rudimentarios, tales como retirada, decorticación o descerebración, pueden verse con estímulos nociceptivos o desagradables. 8) La presión arterial y la función cardiorrespiratoria, por lo general, están conservadas. Existe incontinencia urinaria y fecal.

Frente a un paciente en estado vegetativo, la pregunta que siempre se hace es cuál va ser el pronóstico. Para resolver esta interrogante se deben considerar los siguientes factores: edad del enfermo, causa del estado vegetativo: traumatismo, paro cardíaco, evento cerebrovascular, problemas metabólicos o degenerativos y su duración. También es importante diferenciar entre un estado vegetativo persistente y uno permanente.

Se habla de "estado vegetativo persistente" cuando un paciente lleva un mes en este estado. Se habla de "estado vegetativo permanente" cuando éste persiste después de 12 meses de un traumatismo craneoencefálico o después de tres meses de una lesión cerebral no traumática.

Estado vegetativo no significa irreversibilidad; un paciente en estado vegetativo persistente puede recuperarse de manera parcial desde el punto de vista neurológico, pero muy raramente del todo. La mayoría evoluciona hacia la muerte o permanece en estado vegetativo. Levy *et al.* (1985) han demostrado que los pacientes en estado vegetativo persistente, después de un paro cardiorrespiratorio no recuperan nunca la conciencia, a diferencia de los pacientes en estado vegetativo después de un traumatismo craneoencefálico, en quienes fue necesario esperar seis meses o un año para hablar de estado vegetativo permanente (Wijdicks, 1995). Es importante indicar que la tomografía axial computarizada de cerebro, la

Cuadro 7-3. Escala FOUR

Respuesta ocular

- E4 Los párpados pueden abrirse o están abiertos. Seguimiento ocular o parpadeo a una orden verbal
- E3 Apertura palpebral, pero no hay seguimiento ocular
- E2 Los párpados están cerrados pero abren a una orden verbal en voz alta
- E1 Los párpados están cerrados pero abren a estímulos dolorosos
- E0 Los párpados permanecen cerrados incluso al estímulo doloroso

Respuesta motora

- M4 Mano en señal de victoria, pulgar levantado, cierre del puño
- M3 Localiza el estímulo doloroso
- M2 Respuesta flexora al estímulo doloroso
- M1 Respuesta extensora
- M0 No hay respuesta a estímulos dolorosos o un estado mioclónico

Reflejos del tallo

- B4 Reflejo pupilar y corneal presentes
- B3 Pupila dilatada fija
- B2 No hay respuesta pupilar o corneal
- B1 No hay ni respuesta pupilar ni corneal
- B0 Ausencia del reflejo pupilar, corneal o de tos

Respiración

- R4 Patrón respiratorio normal o regular
- R3 Respiración de Cheyne-Stokes
- R2 Respiración irregular
- R1 Activa el respirador
- R0 Apnea o respira al ritmo del ventilador

Cuadro 7-4. Criterios de muerte cerebral según la *American Academy of Neurology*

I. Criterios diagnósticos de muerte cerebral

- A. Prerrequisitos; muerte cerebral es la ausencia de actividad cerebral cuando su causa es conocida y demostrativa de irreversibilidad
- Evidencia clínica o por neuroimágenes del diagnóstico de muerte cerebral
 - Exclusión de complicaciones médicas que pueden hacer confuso el diagnóstico de muerte cerebral, como un desequilibrio hidroelectrolítico, ácido-base o un trastorno endocrino
 - Ausencia de intoxicación por medicamentos o tóxicos
 - La temperatura debe ser menor o igual a 32 °C
- B. Los tres hallazgos fundamentales en muerte cerebral son: estado de coma, ausencia de reflejos del tallo y apnea
- Coma: el paciente en este estado no responde a estímulos dolorosos en ninguna de las extremidades (estímulos dolorosos realizados en el lecho ungueal o en la región supraorbitaria)
 - Ausencia de reflejos del tallo
 - Pupilas
 - No responden a la luz brillante
 - Tamaño: desde 4 hasta 9 mm (pupilas totalmente dilatadas)
 - Movimientos oculares
 - No hay reflejos oculocefálicos (se examinan cuando se está seguro de que no hay fractura de la columna cervical o inestabilidad de la misma)
 - No debe haber movimientos oculares cuando se irriga el oído con 50 mL de agua fría, debe esperarse 1 min después de la aplicación del agua fría y 5 min entre la irrigación de un oído y el otro
 - Sensibilidad facial y respuesta motora facial
 - Ausencia de reflejo corneal
 - Ausencia de reflejo maseteriano
 - El paciente no debe fruncir la cara cuando se le hacen estímulos en la región supraorbitaria, el lecho ungueal o la articulación temporomandibular
 - Reflejo faringotraqueal
 - No debe haber reflejo nauseoso
 - No debe haber tos o bradiarritmia a la succión traqueobronquial
 - Prueba de apnea
 - Prerrequisitos
 - Temperatura central de 36.5 °C
 - Presión arterial sistólica mayor o igual a 90 mm Hg
 - Diabetes insípida corregida. Opción: balance positivo en las últimas 6 h
 - PCO₂ normal. Opción: PCO₂ arterial en 40 mm Hg
 - Opción: preoxigenación para tener una PO₂ arterial de 200 mm Hg
 - Conecte un oxímetro de pulso y desconecte el ventilador
 - Opción: coloque una cánula a la altura de la carina y administre oxígeno a 100% a 6 L × min
 - Observe si hay movimientos respiratorios (abdomen y tórax)
 - Mida la PO₂, la PCO₂ y el pH después de cerca de 8 min y reconecte el ventilador
 - Si hay ausencia de movimientos respiratorios y la PCO₂ es > 60 mm Hg; opción: aumento de la PCO₂ en 20 mm Hg por encima de una base normal, la prueba de apnea es positiva y apoya bastante el diagnóstico de muerte cerebral
 - Si se observan movimientos respiratorios, la prueba de apnea es negativa y no apoya el diagnóstico de muerte cerebral
 - El ventilador debe conectarse inmediatamente si la presión arterial sistólica está por debajo de 90 mm Hg o hay una desaturación significativa o arritmia cardíaca. Inmediatamente debe tomarse una muestra de gases arteriales. Si la PCO₂ está en 60 o 20 mm Hg por encima del nivel basal de la PCO₂, la prueba de apnea se considera positiva y apoya el diagnóstico de muerte cerebral; si la PCO₂ está en menos de 60 mm Hg o el aumento es menos de 20 mm Hg por encima de la PCO₂ basal, la prueba de apnea es indeterminada y podrán realizarse otras pruebas de apnea después

II. Circunstancias que interfieren con el diagnóstico de muerte cerebral, requiriéndose de pruebas confirmatorias

- Traumatismo facial grave
- Anormalidades pupilares previas
- Niveles tóxicos de sedantes, aminoglucósidos, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, antiepilépticos, agentes quimioterapéuticos, bloqueadores neuromusculares
- Apnea de sueño o enfermedad pulmonar grave que lleve a retención crónica de CO₂

III. Signos compatibles con el diagnóstico de muerte cerebral. Estos signos que se listan a continuación no deben interpretarse de manera errónea como integridad del tallo encefálico

- Movimiento de las extremidades de origen espinal
- Movimientos que simulan actividad respiratoria (movimientos de los hombros, arqueado del tronco, movimiento de músculos intercostales sin que se generen volúmenes respiratorios significativos)
- Sudor, taquicardia
- Presión arterial normal sin soporte farmacológico
- Ausencia de diabetes insípida
- Presencia de reflejos osteotendinosos
- Presencia de signo de Babinski

IV. Estudios paraclínicos confirmatorios (opcionales). Es importante anotar que para el diagnóstico de muerte cerebral no son necesarios estudios paraclínicos. Se recomienda realizar una nueva valoración clínica 6 h después de la primera. Hay estudios paraclínicos confirmatorios de muerte cerebral, que en orden de importancia son:

- Angiografía cerebral que no muestre llenado en la bifurcación carotídea o polígono de Willis
- Silencio electrocortical por lo menos durante 30 min de registro siguiendo el protocolo electroencefalográfico para muerte cerebral
- Doppler transcranial: la ausencia de flujo en la arteria cerebral media y basilar ayuda al diagnóstico de muerte cerebral; sin embargo, su técnica puede ser difícil y no está recomendada universalmente.
- Gammagrafía cerebral con tecnecio 99 HMPAO: es muy útil en el diagnóstico de muerte cerebral.
- Potenciales somatosensoriales: ausencia de las ondas N20-P22 al estimular el nervio mediano

resonancia magnética de cerebro, el electroencefalograma o los potenciales evocados no son requisito para diagnóstico de este estado. La TEP en los pacientes en estado vegetativo ha mostrado un daño mayor en las regiones frontal, temporal y parietal, ocurriendo una desconexión con el tálamo. Algunos estudios con RM funcional han demostrado actividad en la región prefrontal medial, cuando el paciente oye su nombre (Staffen *et al.*, 2006). La pregunta de si un paciente en estado vegetativo sufre, no ha sido del todo resuelta, aunque la mayor parte de los estudios muestra que las probabilidades de sufrimiento son muy escasas.

Cuando a un paciente se le ha diagnosticado estado vegetativo permanente y cuando es claro que no hay posibilidad de recuperación, el médico y la familia pueden considerar suspender toda forma de tratamiento médico, incluyendo alimentación e hidratación (American Academy of Neurology, 1989). Sin embargo, durante el periodo de evaluación inicial es prudente ofrecer al paciente un tratamiento médico agresivo.

ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA

El grupo de Aspen tiene definido el estado de mínima conciencia, como aquel en el cual ocurre un severo compromiso de ésta, pero el paciente muestra mínima conexión consigo mismo y con su alrededor (Giacino *et al.*, 1997). El enfermo abre los ojos, tiene ciclos de vigilia y sueño y su alertamiento oscila desde mínimo hasta normal. Puede haber evidencia de percepción, comunicación, actividad motora y seguimiento ocular que pueden ser reproducibles pero inconsistentes. Puede haber algo de verbalización, el paciente puede contestar con un sí o un no. Puede seguir algunas órdenes.

Este estado de conciencia es importante tenerlo en cuenta ya que existen pacientes con daño neurológico grave que no reúnen criterios de estado vegetativo, ni están en estado de coma, pero sí cumplen los criterios de un estado de mínima conciencia que puede ser definitivo.

SÍNDROME DE ENCARCELAMIENTO

El síndrome de encarcelamiento corresponde a un estado en el cual el paciente presenta parálisis de sus cuatro extremidades y de los pares craneales bajos. En el estado de enclaustramiento, las estructuras a nivel del mesencéfalo permanecen intactas, pero toda actividad motora voluntaria, esta perdida por debajo del núcleo del III par craneal. Este estado puede manifestarse con la conservación del estado de conciencia o no (Plum y Posner, 1972). La parálisis supranuclear bilateral le impide al paciente la comunicación verbal y éste puede comunicarse sólo mediante parpadeo o movimiento vertical de los ojos. Por lo general, la lesión se localiza en la base del puente (Plum y Posner, 1972), por obstrucción de la basilar o lesión hemorrágica a nivel de éste. Hay algunas causas neuromusculares de síndrome de enclaustramiento como el botulismo, el síndrome de Guilláin-Barre y los bloqueadores neuromusculares.

MUERTE CEREBRAL

Por tradición en medicina se ha considerado como muerte a la persona cuyo corazón deja de latir y cesa su función respiratoria. En los últimos años este concepto ha sido muy debatido y ha entrado en vigencia el de muerte cerebral. Hay múltiples criterios de muerte cerebral, entre ellos los de Harvard, Minnesota y Schwab. El tiempo que debe transcurrir entre el daño cerebral y la declaratoria de muerte cerebral es variable, de acuerdo con cada uno de los investigadores enumerados. La necesidad o no de EEG para declarar la muerte cerebral también varía, aunque es muy importante afirmar que no se requiere un EEG o flujo cerebral para declarar muerte a una persona. La *American Academy of Neurology* (AAN) elaboró unas guías bastante prácticas para el diagnóstico de muerte cerebral, que quizá son las más completas y valiosas en la actualidad y, por tanto, las más recomendables (cuadro 7-4) (AAN, 1995).

REFERENCIAS

- Albert MI, Silverberg R, Reeches A *et al.*: Cerebral dominance for consciousness. *Arch Neurol* 1976;33:453-454.
- American Academy of Neurology. Practice parameters: Assessment and management of patients in the persistent vegetative state. Spring 2008 Clinical Practice Guidelines and Tools 2008. (Guideline 1995, reaffirmed 07/28/2006.)
- American Academy of Neurology (AAN). Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of persistent vegetative state patients. *Neurology* 1989;39:125-126.
- Auer RN: Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986;17:699-704.
- Brierley JB, Brown AW, Meldrum BS: The nature and time course of the neuronal alteration resulting from oligocalemia and hypoglycaemia in the brain of Macaca mulatta. *Brain Res* 1971;25:483-486.
- Caronna JJ, Levy DE: Neurologic manifestations of cardiac diseases. En: Asbury AK, McKahnn GM, McDonald WI (ed). *Diseases of the nervous system*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1984: 1450-1457.
- Caronna JJ: Diagnosis and management of metabolic encephalopathy. *American Academy of Neurology. Annual Course* 1984;209:93-106.
- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R *et al.*: Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104:1799-1804.
- Feldman E, Gandy SE, Becker R *et al.*: MRI demonstrate descending transtentorial herniation. *Neurology* 1988;38:697-701.

- Fisher CM:** The neurologic examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 1969;45(suppl. 36):1-53.
- Giacino JT et al.:** Development of practice guidelines for assessment and management of the vegetative and minimally conscious states. *J Head Rehabil* 1997;12:79-89.
- GM, McDonald WI:** *Diseases of the nervous system*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1984: 1450-1457.
- Hinterbuchner LP:** Evaluation of the unconscious patient. *Med Clin Amer* 1973;57:1363-1372.
- Jenett B, Plum E:** Persistent vegetative state: a syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-736.
- Koening MA, Jia X, Stevens RD et al.:** Management of Brain Injury After Resuscitation from Cardiac Arrest. *Neurol Clin* 2008; 26:487-506.
- Lance JA, Adams RD:** The syndrome of intention or action myoclonus as a sequela of hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86:111-136.
- Levy DE, Caronna JJ, Singer BH et al.:** Predicting outcome from hypoxic ischemic coma. *J Am Med Assoc* 1985;253:1420-1426.
- Malouf R, Brust JCM:** Hypoglycemia: causes, neurologic manifestations and outcome. *Ann Neurol* 1985;17:421-430.
- McNeally DE, Plum E:** Brainstem dysfunction with supratentorial mass lesions. *Arch Neurol* 1962;7:10-32.
- Newson D:** An experimental study of hiccup. *Brain* 1970;93: 861-872.
- Plum F, Posner JB:** Supratentorial lesions causing coma. En: Plum F, Posner JB (ed). *Diagnosis of stupor and coma*. EA. Davis Co., 1972: 64-90.
- Plum E:** An evening with professor Plum: Clinical problems in stupor and coma. American Academy of Neurology Annual Course 1993.
- Report of the Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology* 1995;45:1012.
- Ropper AH:** Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with acute hemispheric mass. *N Engl J Med* 1986;314:953-958.
- Serafetinides EA, Hoare RD, Driver MD:** Intracerebral sodium amylobarbitone and cerebral dominance for speech and consciousness. *Brain* 1965;88:107-110.
- Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M et al.:** Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 1383-1384.
- Taske Force on PVS. Medical aspects of the Persistent vegetative state. *Lancet* (1st and 2nd parts). *N Engl J Med* 1994;330: 1499.
- Wijdicks EFM:** Determining brain death in adults. *Neurology* 1995;45:1003-1011.
- Teno JM, Fisher E, Hamel MB et al.:** Decision-making and outcomes of prolonged ICU stays in seriously ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(5 suppl):S70-S74.
- Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB et al.:** Practice parameters: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence based review) report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67: 203-210.
- Young GB, Ropper AH, Bolton CF:** *Coma and impaired consciousness*. New York: McGraw-Hill, 1998.

Enfermedad cerebrovascular

Manuel Yepes Sanz, Fernando Barinagarrementeria Aldatz,
Marc Chimowitz, Frank C. Tong, Hernan Bayona Ortiz, Tanya Turan

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una de las causas más importantes de incapacidad y la segunda causa de mortalidad en el mundo (Thorvaldsen *et al.*, 1995; World Health Organization, 2003). De hecho, se estima que 10% de la mortalidad mundial en el año 2006 fue debida a ECV o a sus complicaciones (World Health Organization, 2006). En EUA se calcula que cada minuto ocurre un evento cerebrovascular isquémico agudo y cada 3½ minutos alguien muere como consecuencia del mismo. Aunque hasta hace poco tiempo la ECV se consideraba intratable, hoy día esta perspectiva ha cambiado de manera notable, considerándose en la actualidad a ésta como una urgencia neurológica, prevenible y potencialmente tratable.

Fisiopatología

Aunque el cerebro representa sólo 2% del peso corporal total, consume 17% del gasto cardiaco y 20% del oxígeno utilizado por el cuerpo (3.3 mL/100 g de tejido cerebral/min). El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es 50 mL/100 g de tejido cerebral/min, lo cual quiere decir que un cerebro de peso promedio tiene un FSC cercano a 750 mL/min. Cuando el FSC disminuye de 20 a 25 mL/100 g/min, las neuronas localizadas en el área isquémica permanecen despolarizadas pero son aún viables. El proceso de glucólisis anaeróbica destinado a producir ATP en estas condiciones no es eficiente, hay generación de lactato, acidosis y entrada masiva de sodio y agua a la célula. Simultáneamente, la concentración intracelular de calcio aumenta con rapidez y ocurre liberación de glutamato al espacio extracelular. Una vez el FSC disminuye hasta 10 mL/100 g cerebro/min este proceso es irreversible, llevando a la muerte neuronal. Inmediatamente después de la oclusión de una arteria cerebral se forma un área donde las células están irreversiblemente afectadas (núcleo necrótico), rodeada por una segunda zona donde a pesar de existir una disminución severa del

FSC, el tejido cerebral es todavía potencialmente recuperable ("penumbra isquémica"; Hakim, 1987). Por desgracia, si el FSC no se restaura con rapidez, el núcleo necrótico crece comprometiendo de manera irreversible al área de penumbra isquémica. De acuerdo a lo anterior hoy día se considera a la protección del área de penumbra isquémica como uno de los pilares básicos para el tratamiento del paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo.

Anatomía y síndromes clínicos

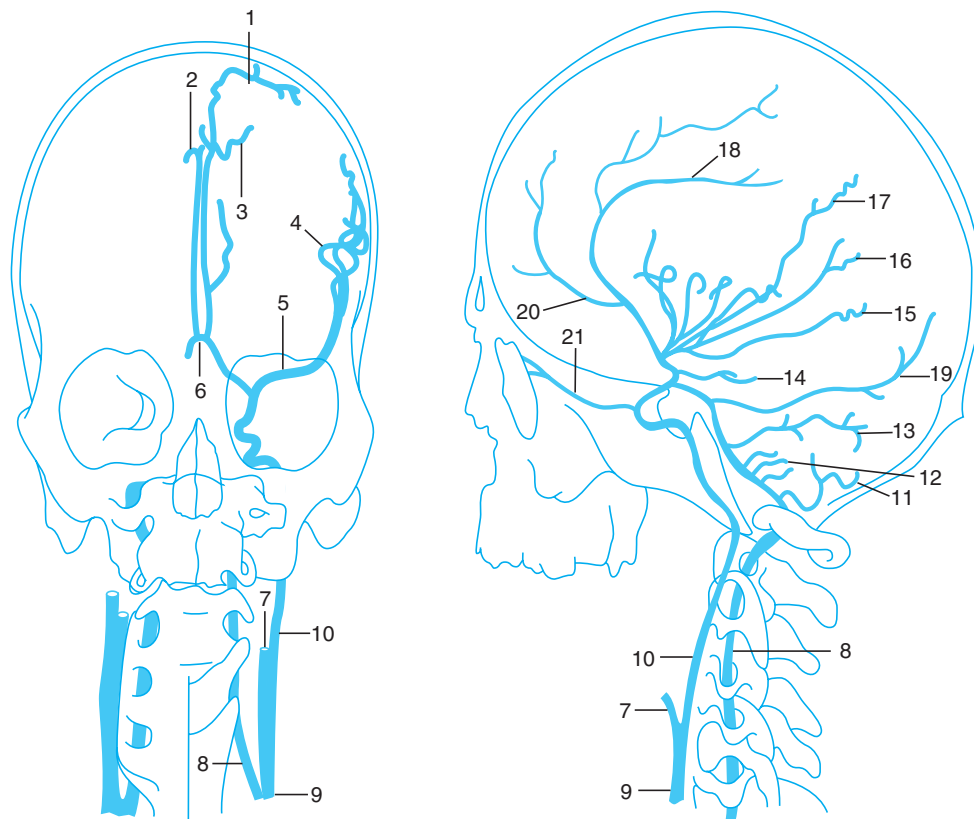
A pesar de la existencia de varias subclases de ECV, los datos clínicos que permiten un diagnóstico topográfico dependen del territorio vascular afectado (figuras 8-1 y 8-2). En consecuencia, antes de analizar el diagnóstico y tratamiento de las diferentes subclases de ECV se discutirán los aspectos más importantes de la anatomía vascular cerebral y su relación con los diferentes síndromes clínicos. La anatomía del sistema venoso cerebral se expondrá en el apartado de este capítulo dedicado a la enfermedad de senos venosos cerebrales. En términos generales, la circulación cerebral puede dividirse en anterior (sistema carotídeo; figura 8-1) y posterior (sistema vertebrobasilar; figura 8-2). La circulación anterior recibe 40% del gasto cardiaco e irriga los hemisferios cerebrales, en tanto que la circulación posterior recibe sólo 20% del gasto cardiaco y suministra flujo sanguíneo al tronco cerebral, el cerebelo y a las porciones adyacentes de los hemisferios cerebrales.

Circulación anterior

La circulación anterior está constituida por la arteria carótida interna y sus ramas (figura 8-1). A continuación se discuten los aspectos anatómicos y clínicos de los componentes más importantes del sistema carotídeo.

Arteria carótida interna

La arteria carótida interna (ACI) se divide en cuatro segmentos: cervical, intrapetoso, intracavernoso y supraclinoideo o cerebral. Las ramas más importantes de la ACI son la arteria oftálmica, la arteria comunicante posterior,



- | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| 1. Arteria calloso marginal | 8. Arteria vertebral | 15. Arteria temporal posterior |
| 2. Arteria cerebral anterior | 9. Arteria carótida común | 16. Arteria angular |
| 3. Arteria pericallosa | 10. Arteria carótida interna | 17. Arteria parietal posterior |
| 4. Sistema arterial silviano | 11. Arteria cerebelosa posteroinferior | 18. Arteria callosomarginal |
| 5. Arteria cerebral media | 12. Arterias pónicas | 19. Arteria cerebral posterior |
| 6. Arteria comunicante anterior | 13. Arteria cerebelosa anterior e inferior | 20. Arteria frontopolar |
| 7. Arteria carótida externa | 14. Arteria coroidea anterior | 21. Arteria oftálmica |

Figura 8-1. Vista anterior y lateral de los sistemas vertebrobasilar y carotídeo. (Vallejo/Yepes, 1994).

la arteria coroidea anterior, la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. Entre las causas más importantes de oclusión de la porción extracraneal de la ACI están la aterotrombosis (la mayor parte de los casos), la disección arterial (traumática o espontánea) y la displasia fibromuscular. La presencia de flujo colateral en los canales anastomóticos (conexiones del círculo de Willis, arteria oftálmica y anastomosis leptomeníngicas) hace que el síndrome clínico observado en el paciente con oclusión de la ACI sea muy variado. Algunos pacientes con hipoperfusión en el territorio de la ACI durante episodios de hipotensión arterial o paro cardíaco, presentan isquemia en las áreas limítrofes entre las arterias cerebral anterior, media y posterior, y en las áreas parasaguales de los lóbu-

los frontales y parietales, así como en el límite temporo-occipital. En el examen neurológico de estos pacientes se encuentran defectos en el campo visual contralateral y afasia transcortical (si el hemisferio afectado es el dominante) o hemiinatención (si el afectado es el hemisferio no dominante). El compromiso del área parasagital frontotemporal produce un déficit sensorial y motor proximal en el miembro superior contralateral, con preservación del movimiento de la cara, de la mano y de los dedos, y compromiso variable del miembro inferior.

Arteria cerebral anterior

La arteria cerebral anterior (ACA) irriga la superficie medial de los lóbulos frontales y parietales, las 4/5 partes

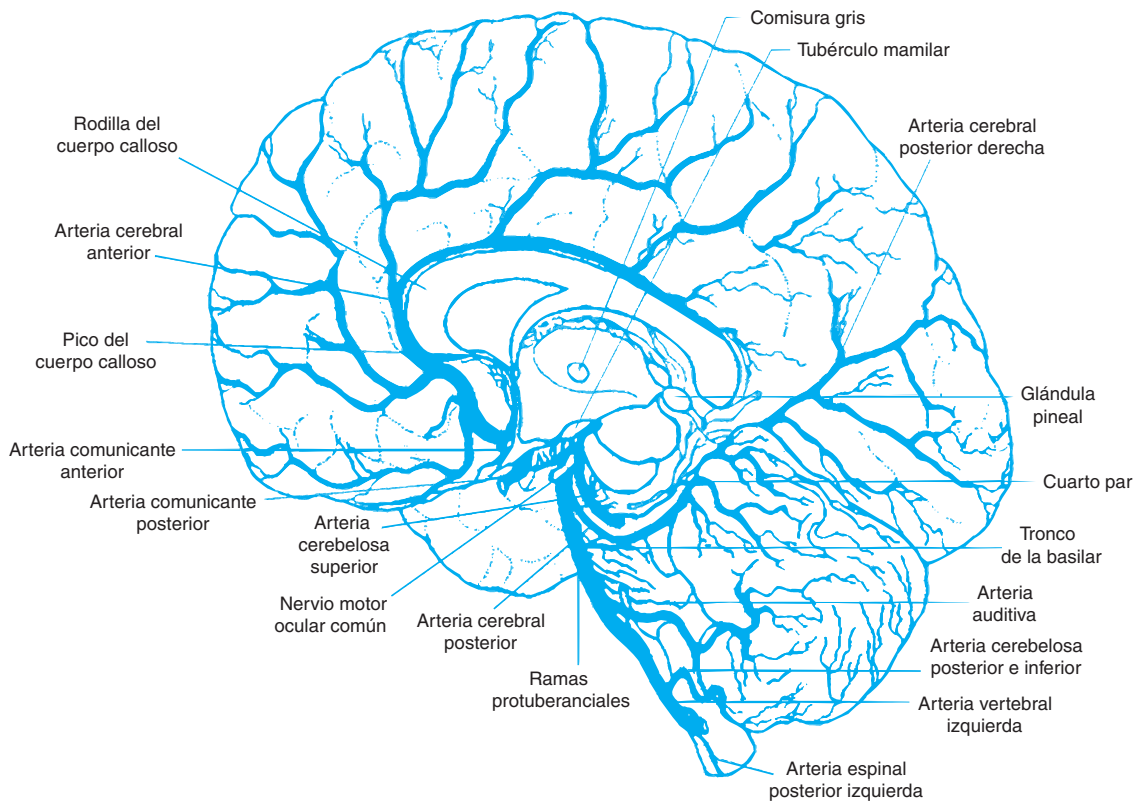


Figura 8-2. Vista medial de las arterias del hemisferio cerebral derecho y cerebeloso izquierdo. (Vallejo/Yepes, 1994).

anteriores del cuerpo calloso, la corteza cerebral frontobasal y la porción anterior del diencéfalo. Las ramas penetrantes de la ACA irrigan la porción inferior del brazo anterior de la cápsula interna, la mitad inferior de la cabeza del núcleo caudado, la porción inferior del putamen y del globo pálido y el área medial de la comisura anterior, septo pelúcido, lámina *terminalis* y pilares anteriores del fórnix. La arteria recurrente de Heubner, la más larga de esas perforantes, irriga la cabeza del núcleo caudado, el brazo anterior de la cápsula interna, la porción anterior del globo pálido y el putamen, así como la parte más rostral del hipotálamo. Distalmente, la ACA se divide en dos arterias principales (pericallosa y callosomarginal), de las cuales se originan a su vez ocho ramas corticales. La oclusión de la ACA produce hemiparesia de predominio distal, con mayor compromiso de la extremidad inferior. La debilidad en la extremidad superior es a menudo de predominio proximal debido a isquemia del lóbulo frontal en su aspecto medial y parasagital. El compromiso sensorial tiene una distribución similar, aunque es menos predominante que el motor debido a la presencia de anastomosis leptomeníngicas en el lóbulo parietal. Otros hallazgos observados en algunos pacientes con oclusión de las ramas corticales de la ACA son reflejo de prensión contralateral en la mano y el pie, desviación conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión e incontinencia uri-

naria (secundaria a isquemia del lóbulo paracentral). Cuando se afecta el hemisferio dominante es posible encontrar apraxia de la mano izquierda (síndrome de desconexión conocido como "síndrome de la mano extraña", en el cual el paciente es incapaz de realizar actos complejos aprendidos con la mano izquierda a pesar de ser capaz de hacerlo con la derecha) y afasia transcortical motora. La oclusión de la arteria recurrente de Heubner produce hemiparesia de predominio facial o, en algunos casos, hemicorea/hemibalismo contralateral. En casos de compromiso bilateral de la ACA puede observarse debilidad bilateral en los miembros inferiores con frecuencia acompañada por mutismo acinético, abulia, incontinencia emocional, euforia, hiperactividad, ansiedad y agitación.

Arteria cerebral media

La arteria cerebral media (ACM) se origina de la ACI (figura 8-1). Después de dar origen a las ramas penetrantes o lenticuloestriadas que irrigan los núcleos de la base y el brazo posterior de la cápsula interna, la ACM se bifurca (en 80% de los casos) en una división superior y otra inferior. Las ramas de la división superior (arterias orbitofrontal, prefrontal, precentral y parietal anterior) irrigan las partes superior e inferior del lóbulo frontal, incluidas las áreas rolándica y parietal anterior, mientras que las de la división inferior (arterias angular, temporo-

occipital y temporales anterior, media y posterior) irrigan el lóbulo parietal y los dos tercios superiores del lóbulo temporal. El embolismo de origen cardiogénico o arterial, y la oclusión aterotrombótica *in situ* son las principales causas de isquemia en la distribución de la ACM. La oclusión de las ramas penetrantes o lenticuloestriadas produce isquemia en la cápsula interna y en los núcleos de la base. En pacientes con isquemia en la cápsula interna (porción posterior del brazo posterior) existe interrupción de la vía corticoespinal. En estos casos es posible encontrar hemiplejía densa que afecta por igual la cara, el brazo y la pierna sin alteración sensorial (síndrome motor puro). Cuando la lesión está ubicada en los núcleos de la base (caudado y putamen) se puede encontrar un cuadro contralateral, generalmente transitorio, de hemiparesia/hemibalismo. La oclusión de la división superior de la ACM produce hemiparesia con compromiso sensorial contralateral, afasia no fluida (si el hemisferio afectado es el dominante) o apraxia, desviación conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión y hemiatención (si el hemisferio afectado es el no dominante). La oclusión de la división inferior de la ACM causa afasia fluida (si se afecta el hemisferio dominante), o defectos en el campo visual (hemianopsia o cuadrantanopsia), déficit sensorial contralateral con preservación de la función motora y apraxia ideomotora, si se afecta el hemisferio no dominante. En pacientes con lesión del lóbulo parietal no dominante es posible observar un estado confusional. Finalmente, oclusiones del tronco principal de la ACM producen hemiplejía contralateral, con déficit sensorial, hemianopsia, desviación de la mirada hacia el lado afectado y afasia global (hemisferio dominante), o hemiatención y anosognosia (hemisferio no dominante).

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior es una rama de la ACI que irriga el tracto óptico, el cuerpo geniculado lateral, las fibras retrolenticulares y los dos tercios posteriores del brazo posterior de la cápsula interna, la base del pedúnculo cerebral, la sustancia negra, el núcleo rojo, la parte medial del globo pálido, la cola y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado, el núcleo amigdalóide, el *uncus*, la parte anterior del hipocampo, el núcleo ventrolateral del tálamo y el plexo coroideo del ventrículo lateral donde con frecuencia se anastomosa con la arteria coroidea posterior. Aunque el cuadro clínico observado después de la oclusión de la arteria coroidea anterior es muy variado, la mayoría de los pacientes presenta un síndrome motor puro contralateral, mientras otros pueden mostrar un síndrome sensorial (debido a compromiso talámico) que muchas veces tiene características dolorosas (dolor talámico, síndrome de Dejerine-Roussy). Por lo general, existe hemianopsia homónima congruente con preservación macular debida a isquemia del tracto geniculocalcarino.

Circulación posterior

La circulación posterior está formada por las arterias vertebrales (AV) que se originan en la primera porción de la arteria subclavia, pasan a través del foramen transverso de la sexta vértebra cervical y ascienden hasta el foramen

magno, donde entran a la fosa posterior. En su parte inicial se localizan en el área anterolateral de la médula, y al final se unen en la parte caudal del puente con la AV del lado opuesto formando la arteria basilar (AB) la cual en la unión pontomesencefálica se divide en dos arterias cerebrales posteriores (ACP; figura 8-2). De la porción intracraneal de las AV se originan las arterias espinal posterior, espinal anterior, cerebelosa posterior inferior y meníngea. A su vez, de la AB se originan las arterias cerebelosa anterior inferior, las arterias del laberinto, las paramedianas y las circunferenciales del puente, la cerebelosa superior y la cerebral posterior. En el cuadro 8-1 se describen los principales signos y síntomas de isquemia en la circulación posterior. En estos pacientes la mirada a menudo se desvía en forma conjugada hacia el lado del déficit motor, al contrario de lo observado en pacientes con lesiones hemisféricas. En algunos casos, la combinación de algunos datos ha hecho posible la descripción de diferentes síndromes; entre los que se encuentran el síndrome de Weber (parálisis del III par craneal y hemiparesia contralateral, debidas a isquemia de las ramas paramedianas del mesencéfalo), el síndrome de Claude (parálisis del III par craneal y hemiataxia contralateral debido a isquemia del núcleo rojo y del pedúnculo cerebeloso superior), el síndrome de Benedikt (parálisis del III par craneal con hemiparesia contralateral, temblor y hemiparesia o hemiatetosis en el lado hemiparético, debido a isquemia de la parte ventromedial del tegmento con compromiso del núcleo rojo) y el síndrome de Millard-Gubler (parálisis facial con hemiplejía contralateral, debido a isquemia de la parte inferolateral del puente). Se debe tener en cuenta que dado el espacio reducido de la fosa posterior, el edema originado por un evento cerebrovascu-

Cuadro 8-1. Signos y síntomas sugestivos de isquemia en el territorio de la circulación posterior

Síntomas	Signos
Vértigo	Nistagmo
Diplopía	Oftalmoplejía internuclear
Oscilopsia	Desviación escualizada de los ojos
Debilidad o parestesias bilaterales	Parálisis facial periférica
Pérdida de la visión en ambos ojos	Ataxia troncular o apendicular
Pérdida auditiva aguda	Hipoestesia en la distribución del trigémino
Pérdida de conciencia	Presión arterial lábil
Parestesias en un lado de la cara	Anormalidades en el ritmo respiratorio
Déficit "cruzado" (parálisis de un par craneal en un lado de la cara y parestesias, debilidad en el brazo y la pierna contralaterales)	Disartria
Parestesias en la punta de los dedos de las manos	
Parestesias alrededor de los labios	

lar en el territorio vertebrobasilar (VB) puede ocasionar un aumento rápido de la presión intracraneal con grave deterioro neurológico y muerte. En consecuencia, un diagnóstico temprano es a menudo determinante para el pronóstico de muchos de estos pacientes. A continuación se describen los síndromes clínicos relacionados con la oclusión de las principales arterias del territorio VB.

Arteria cerebelosa superior

La arteria cerebelosa superior (ACS) irriga la parte rostral del puente. Aunque no es frecuente, la oclusión aislada de la ACS genera síndrome de Homer y ataxia ipsolateral con pérdida de la sensibilidad para el dolor y la temperatura en el hemicuerpo contralateral, preservándose el tacto superficial. En ocasiones se observan movimientos coreiformes ipsolaterales.

Arteria basilar

La mortalidad causada por la oclusión de la arteria basilar es cercana a 70%. En algunos de estos pacientes ocurre isquemia bilateral de la base del puente, que puede ocasionar el síndrome de enclaustramiento caracterizado por cuadriparesia, parálisis de pares craneales con preservación de la conciencia, hiperreflexia, respuesta plantar extensora y debilidad facial bilaterales, y parálisis de los movimientos oculares horizontales. Estos pacientes no tienen anormalidades sensoriales o cerebelosas pues sólo las estructuras paramedianas de la base del puente están afectadas. Si el área de isquemia es tan grande como para comprometer el tegmento medial bilateralmente, por lo general el paciente se encuentra en coma. Algunos presentan el llamado "síndrome de la punta de la basilar", a menudo de causa embólica, caracterizado por deterioro del nivel de conciencia, con o sin cuádrupleja, alteración de los movimientos oculares (parálisis de la mirada vertical, nistagmo de convergencia-retracción), anormalidades pupilares (pupilas pequeñas o dilatadas), hipersomnias, amnesia (cuando el infarto se extiende al tálamo), alucinaciones pedunculares y cambios del comportamiento.

Arteria cerebelosa anterior inferior

La arteria cerebelosa anterior inferior (ACAI) irriga la parte lateral de la porción caudal del puente. En pacientes con oclusión aislada de esta arteria es posible encontrar parálisis facial periférica ipsolateral, pérdida sensorial multimodal en el área del trigémino, sordera con o sin *tinnitus* y ataxia cerebelosa. En el lado opuesto puede observarse el síndrome de Horner, parálisis de la mirada horizontal y pérdida de la sensibilidad para el dolor y la temperatura.

Arteria cerebelosa posterior inferior

La arteria cerebelosa posterior inferior (ACPI) irriga la porción posterior, y algunas veces la lateral del bulbo. La hipoperfusión de esta arteria (a menudo por oclusión de la arteria vertebral ipsolateral) produce el síndrome medular lateral (de Wallenberg), caracterizado por pérdida ipsolateral de la sensibilidad en la cara para el dolor y la temperatura (debido a la lesión del tracto y el núcleo espinal trigeminal), vértigo, vómito y nistagmo rotatorio

(por afección de los núcleos vestibulares y sus conexiones), pérdida de la sensibilidad para el dolor y la temperatura en el hemicuerpo contralateral (por afección del tracto espinotalámico), ataxia apendicular ipsolateral (por isquemia del pedúnculo cerebeloso inferior), síndrome de Horner ipsolateral (por traumatismo simpático), presión arterial lábil y taquicardia (por lesión del núcleo motor dorsal del vago), y disfonía y disfagia (por compromiso del núcleo ambiguo).

Clasificación de la enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular se clasifica en isquémica (ECVi) y hemorrágica (ECVh). Aproximadamente 70% de todos los casos de ECV son isquémicos y 30% son hemorrágicos. Los casos de ECVi se pueden subclasificar en trombóticos (50%), embólicos (30%) o de causa indeterminada (20%). A su vez, los casos de ECV trombótica se dividen en trombóticos de vasos extracraneales y trombóticos de vasos intracraneales, incluyendo grandes y pequeños vasos (enfermedad lacunar). La ECVi también puede clasificarse en transitoria (eventos isquémicos transitorios) y definitiva. Asimismo, la ECVh puede subclasificarse en hemorragias intraparenquimatosas y subaracnoideas.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

Aunque la ECVi es la causa más importante de incapacidad y el origen de 20% de todas las muertes de origen cardiovascular en pacientes mayores de 65 años de edad, aproximadamente 28% de los casos ocurre en personas menores de 65 años, una tercera parte de las cuales queda gravemente incapacitada. En total, se calcula que 17 000 000 de personas murieron en el mundo entre los años 2005 y 2006 debido a la ECVi (Organización Mundial de la Salud, 2006). También, cada año, aproximadamente 750 000 personas sufren un evento cerebrovascular isquémico en EUA. De ellas, 150 000 mueren y 300 000 sobreviven con grados severos de incapacidad. De la misma manera, se estima que cada año cerca de 50 000 personas sufren por primera vez un evento cerebrovascular isquémico transitorio, 33% de las cuales desarrollará posteriormente un evento cerebrovascular isquémico permanente.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA DE ORIGEN TROMBÓTICO

Epidemiología

La incidencia de ECVi de origen trombótico (ECVit) varía en las diferentes series. Sin embargo, se estima que aproximadamente 40 a 50% de todos los casos de ECVi son trombóticos. Para su estudio, conviene dividirla en dos

grandes grupos: ECVit de vasos extracraneales y ECVit de vasos intracraneales. Esta última incluye la ECVit de pequeños vasos (enfermedad lacunar).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el ECVit de grandes vasos pueden dividirse en modificables y no modificables (Wolf *et al.*, 1992).

Factores de riesgo no modificables

La edad, el sexo, condiciones hereditarias y el origen étnico son factores de riesgo no modificables para el ECVit. De acuerdo con lo anterior, se ha demostrado un aumento exponencial en la incidencia de ECVit con la edad, particularmente en personas mayores de 65 años. Del mismo modo, la incidencia es 30% mayor en varones que en mujeres. La mortalidad por ECVit en pacientes afroamericanos es el doble que en pacientes caucásicos y algunos estudios también sugieren que la incidencia de ECVit es mayor en personas de origen latinoamericano. Lo anterior quizá sea debido a una combinación de factores genéticos y a un mal control de los factores de riesgo modificables.

Factores de riesgo modificables

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial (HTA) es el riesgo modificable más importante en pacientes con ECVi. Se ha demostrado que elevaciones en la presión arterial, incluso dentro de parámetros considerados como normales, están asociados con un aumento en la incidencia de ECVi (U.S. Department of Health and Human Services, 2004). El riesgo relativo para ECVi ajustado para la edad en pacientes hipertensos es 3.1 en varones y 2.9 en mujeres. Según el estudio de Framingham, se considera que únicamente el control de la presión arterial reduciría la incidencia de ECVi en 56.4% en varones y 66.1% en mujeres. Tanto la HTA sistólica como la diastólica están estrechamente relacionadas de manera independiente con el riesgo de ECVit. Así, un aumento en la presión sistólica por encima de 140 mm Hg con presión diastólica normal aumenta el riesgo entre 2 y 4 veces. Finalmente, disminuciones modestas en la presión arterial generan una protección significativa. Por ejemplo, una reducción de 10 mm Hg en la presión arterial se ha asociado con una reducción de 33% en el riesgo de tener un evento isquémico agudo. Debe recordarse que el tratamiento con medicamentos antihipertensivos está recomendado para la prevención de la recurrencia de enfermedad cerebrovascular aguda (evidencia de nivel A, clase I). En el apartado de este capítulo dedicado al tratamiento de la ECVi se resumen las recomendaciones más importantes para el manejo de la hipertensión arterial en estos pacientes.

Cigarrillo. El riesgo relativo para ECVi ajustado para la edad aumenta 2.53 veces en fumadores. En exfumadores este riesgo empieza a disminuir de manera significativa 1 a 2 años después de dejar de fumar y es igual al de los no fumadores al cabo de cinco años. La evidencia disponible indica que para disminuir el riesgo de un evento

isquémico agudo debe abandonarse el cigarrillo (evidencia de nivel C, clase I) al igual que la inhalación del humo de cigarrillo proveniente de otros fumadores (evidencia de nivel C, clase IIa).

Hiperlipidemia. Aunque la hiperlipidemia ha sido claramente identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y estenosis de la porción extracraneal de la arteria carótida, su relación con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica intracraneal es menos clara. No obstante lo anterior, algunos estudios han sugerido una relación directa entre hiperlipidemia y aterosclerosis de los grandes vasos intracraneales. Además, se ha encontrado un aumento significativo en los niveles de lipoproteína A, la cual es un complejo formado por LDL y apolipoproteína A, en pacientes con enfermedad aterosclerótica intracraneal de grandes vasos. Lo recomendado es considerar a la hipercolesterolemia, particularmente en el paciente joven, como un factor de riesgo para la ECVi. Basado en la evidencia disponible hasta el momento, es razonable considerar el tratamiento con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas) en pacientes con niveles normales de colesterol, sin enfermedad coronaria o evidencia de aterosclerosis con el objetivo de reducir el riesgo de presentar un evento isquémico agudo (evidencia de nivel B, clase IIa; Adams RJ *et al.*, 2008). Más adelante se presenta una guía general para el tratamiento de estos pacientes.

Diabetes. El riesgo relativo de ECVit es de 1.8 a 3.0 en pacientes con diabetes y 2.0 en personas con intolerancia a la glucosa. Este efecto está tal vez relacionado con un aumento en la incidencia de aterosclerosis. El control de la diabetes está indicado para reducir la incidencia de complicaciones microvasculares (evidencia de nivel A, clase I) y macrovasculares (evidencia de nivel B, clase IIb).

Obesidad. Aunque la obesidad se relaciona a menudo con HTA, diabetes e hipercolesterolemia, algunos estudios han demostrado que un aumento de peso superior a 30% por encima del promedio es un factor de riesgo independiente para ECVit en varones entre 35 y 64 años de edad y en mujeres entre 65 y 94 años de edad. Además, cada vez existe una mayor evidencia de una relación causal entre el síndrome metabólico (hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, intolerancia a la glucosa y obesidad) y el ECVit (Air y Kissela, 2007). Basado en la evidencia disponible hasta el momento, se recomienda el mantenimiento de un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9 kg/m² y una circunferencia abdominal < 87.5 cm en mujeres y < 100 cm en varones (evidencia de nivel C, clase IIb).

Uso de anticonceptivos orales. Aunque existe una relación clara entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, la asociación con la ECVit es menos clara. Sin embargo, se considera que el riesgo de ECVit es cinco veces mayor entre consumidoras de anticonceptivos orales con alto contenido de estrógenos, y que esta relación es particularmente alta en pacientes fumadoras. De igual manera, existe una relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de ECVit en mujeres con algunos trastornos de la

coagulación, especialmente aquellas con mutaciones en el factor V de Leyden.

Consumo de alcohol. Según el estudio de Framingham, el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de ECVi, quizá por un aumento concomitante en el hematócrito, en la presión arterial y en la viscosidad sanguínea, así como por la trombocitosis relacionada con los periodos de abstinencia. Por el contrario, el consumo moderado de alcohol parece disminuir la incidencia de ECVi, tal vez por el aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL; evidencia de nivel C, clase IIb).

Enfermedad aterosclerótica de vasos intracraneales

La enfermedad aterosclerótica intracraneal (EAI) es una causa importante de ECVit, particularmente en pacientes de origen latinoamericano, afroamericano y asiático (Gorelick, 1993; Hass *et al.*, 1968; Kieffer *et al.*, 1967; Qureshi *et al.*, 1995; Sacco *et al.*, 1995). De acuerdo con lo anterior y al considerar la distribución étnica mundial, es posible afirmar que la estenosis aterosclerótica intracraneal es la causa más común de ECVit en el mundo. En esta sección se discutirá primero la enfermedad aterosclerótica de grandes vasos, para después considerar la fisiopatología y clínica de la enfermedad aterosclerótica intracraneal de vasos pequeños (enfermedad lacunar).

Epidemiología

Aproximadamente de 5 a 10% de todos los casos de ECVit en personas caucásicas están causados por estenosis de arterias intracraneales (Sacco *et al.*, 1995). Este porcentaje es significativamente mayor en personas afroamericanas y en aquellas de origen japonés, chino y latinoamericano (Wong *et al.*, 2002; Wong y Li, 2003; Wong *et al.*, 2007). La razón de esta diferencia entre grupos étnicos no es clara. Sin embargo, como se mencionó antes, aunque se ha postulado la existencia de una mayor susceptibilidad genética en estos pacientes, otros estudios sugieren que la alta incidencia de la EAI en estos grupos raciales se debe al estilo de vida y a un mal control de otros factores de riesgo.

Pronóstico

Aquellos pacientes con estenosis intracraneal de 50 a 99% quienes se encuentran bajo tratamiento médico adecuado tienen un riesgo anual de presentar un evento isquémico agudo en cualquier territorio vascular de 3 a 15% y en el territorio de la arteria estenótica de 2 a 11% (Chimowitz *et al.*, 1995; Wong y Li, 2003). En el estudio *Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease* (WASID), el cual comparó la efectividad del ácido acetilsalicílico con la warfarina en pacientes con EAI, la incidencia de ECVi en el territorio de la arteria estenótica sintomática fue de 11% en un año (Chimowitz *et al.*, 2005). Algunos estudios sugieren que pacientes con estenosis grave (70 a 99%; Chimowitz *et al.*, 1995), enfermedad vertebrobasilar, o un evento isquémico agudo a pesar de tratamiento antitrombótico adecuado, tienen un riesgo particularmente alto. No obstante lo anterior, análisis de la información del estudio

WASID ha demostrado que sólo la presencia de estenosis mayor a 70% representa un riesgo muy alto de recurrencia en esta población (Kasner *et al.*, 2006b). De hecho, la recurrencia anual en pacientes con estenosis mayor a 70% es de 18%, mientras que en aquellos con estenosis inferior a 70% es de 6% (Kasner *et al.*, 2006a). Otros factores relacionados con un riesgo muy alto de un evento isquémico agudo en el territorio estenótico incluye síntomas recientes, sexo femenino y un puntaje de base en la escala de los *National Institutes of Health* (NIH) > 1. Por el contrario, la estenosis intracraneal asintomática parece tener un pronóstico más benigno. En el estudio WASID, después de un año de seguimiento, el riesgo de un evento isquémico agudo en el territorio de una arteria estenótica asintomática fue de 0 a 3.5%. Lo anterior sugiere que aunque la coexistencia de estenosis intracraneal asintomática en pacientes con estenosis sintomática es alta, el riesgo de un evento isquémico agudo es bajo. A pesar de lo anterior, es conveniente entender que los factores que determinan la evolución de una lesión estenótica de asintomática a sintomática permanecen desconocidos.

Diagnóstico

Los procedimientos utilizados con mayor frecuencia para el diagnóstico de la EAI son la angiografía cerebral, el Doppler transcerebral, la angiografía por resonancia magnética, y la angiografía por tomografía computarizada. La ventaja de la angiografía cerebral es que provee una idea exacta del grado de estenosis, y de las características del flujo colateral, y que permite la evaluación de otras arterias intracraneales y extracraneales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el riesgo de un evento isquémico agudo asociado con este procedimiento es de 1.2%. Además de lo anterior, existe la tendencia a considerar a la angiografía por tomografía computarizada como un método más exacto para el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica intracraneal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta tendencia necesita ser validada por estudios apropiados. Solamente un estudio *Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis*, SONIA (Feldmann *et al.*, 2007), se ha comparado la sensibilidad y la especificidad de la angiografía por resonancia magnética y del Doppler transcerebral con la de la angiografía cerebral. Los resultados del estudio SONIA demostraron que ambos estudios son útiles para detectar estenosis intracraneal con valores predictivos negativos altos (86 a 91%). En otras palabras, tanto el Doppler transcerebral como la angiografía por resonancia magnética son útiles para excluir la enfermedad aterosclerótica intracraneal. En contraste, el valor predictivo positivo de estos estudios (la capacidad para detectar estenosis intracraneal) es muy bajo (36 a 59%). Estos datos sugieren que tanto el Doppler transcerebral como la angiografía por resonancia magnética son útiles como medidas de tamizaje, pero que resultados anormales en cualquiera de estas pruebas deben confirmarse con una angiografía cerebral. Finalmente, otra desventaja de estos estudios no invasivos es la falta de exactitud en la determinación del grado de estenosis comparado con la angiografía cerebral.

Tratamiento

Anticoagulación y antiagregantes plaquetarios

Hasta hace muy poco tiempo se consideró que la anticoagulación con warfarina era la mejor opción para los pacientes con EAI. No obstante lo anterior, los resultados del WASID demostraron que el ácido acetilsalicílico es más seguro e igual de efectivo que la anticoagulación con warfarina. En el estudio WASID, después de 1.8 años de seguimiento la incidencia de hemorragia clínicamente significativa fue de 3.2% en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico y de 8.3% en pacientes que recibieron warfarina. Al mismo tiempo la mortalidad de origen vascular y no vascular asociada con el uso de ácido acetilsalicílico fue de 3.2 y de 1.1%, respectivamente, comparada con 5.9 y 3.8% en pacientes anticoagulados con warfarina (Chimowitz *et al.*, 2005). Muchos médicos consideran que la presencia de estenosis arterial severa, de enfermedad vertebrobasilar o la persistencia de eventos isquémicos en pacientes que toman antiagregantes plaquetarios constituyen indicaciones absolutas para anticoagulación con warfarina. A pesar de que ésta es una práctica ampliamente extendida entre algunos médicos, debe considerarse que no existe evidencia que soporte el uso de anticoagulantes en estos pacientes. Por el contrario, la evidencia disponible indica que la anticoagulación con warfarina no disminuye la incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica aguda, muerte de origen vascular o infarto de miocardio en pacientes con EAI. Finalmente, algunos consideran que el uso de clopidogrel o la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico son de mayor beneficio que el ácido acetilsalicílico solo en pacientes con EAI, particularmente en aquellos con enfermedad de pequeños vasos. No obstante lo anterior, debe recordarse que no existe evidencia alguna que demuestre la superioridad del uso de clopidogrel o de la combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol sobre la administración de ácido acetilsalicílico solo como medida preventiva en pacientes con EAI. Un análisis más detallado del uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en pacientes con ECVi se presenta más adelante en este capítulo.

Manejo de los factores de riesgo

Aunque no existen estudios prospectivos importantes al respecto, se ha sugerido que al igual que en pacientes con enfermedad coronaria el control de los factores de riesgo tradicionalmente reconocidos en el paciente con ECVi de vasos extracraneales disminuye la incidencia de eventos isquémicos agudos en pacientes con EAI. Éste es el caso de estudios que han demostrado que tanto el tratamiento de niveles elevados de LDL como el control de la presión arterial (PROGRESS Collaborative Group, 1994) reducen el riesgo de recurrencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. Debe recordarse que en pacientes con enfermedad coronaria un manejo agresivo de los factores de riesgo es tan efectivo como el tratamiento endovascular para reducir la incidencia de eventos cardíacos y vasculares cerebrales isquémicos agudos (Sacks *et al.*, 1996). Esto sugiere que un manejo apropiado de los factores de riesgo en pacientes con EAI puede ser tan

efectivo como procedimientos endovasculares de neuro-radiología intervencionista.

Una presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg, una diastólica > 90 mm Hg, o ambas, se asocian de manera significativa con la recurrencia de eventos isquémicos agudos en pacientes con EAI. Así, la presencia de hipertensión sistólica se asocia con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio y de muerte de origen vascular. Debe tenerse en cuenta que el mantenimiento de una presión arterial elevada con el propósito de mantener una perfusión cerebral adecuada en pacientes con estenosis grave o con oclusión de la circulación vertebrobasilar es una práctica ineficaz que por el contrario aumenta el riesgo de eventos isquémicos agudos en pacientes con EAI. Como se discutirá más adelante en este capítulo, éste no es el caso del paciente con aumento en la presión arterial secundario a un evento isquémico agudo.

La hiperlipidemia también es un factor de riesgo de recurrencia en pacientes con EAI. De hecho, la incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica aguda, muerte de origen vascular o infarto de miocardio en 1.8 años es de 25% en pacientes con LDL > 115 mg/dL y de 18.6% en pacientes con LDL < 115 mg/dL. Igualmente, con una LDL inferior o igual a 70 mg/dL, este porcentaje disminuye hasta 7.4%. En resumen, la información disponible hasta el momento indica que además de la administración de ácido acetilsalicílico diario la mejor manera de disminuir la incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica aguda en pacientes con EAI es el mantenimiento de LDL < 70 mg/dL y de una presión arterial de menos de 140/90 mm Hg.

Tratamiento quirúrgico

Comparado con la administración de ácido acetilsalicílico diario, el establecimiento de un puente quirúrgico entre las circulaciones intracraneal y extracraneal no disminuye la incidencia de eventos isquémicos agudos en pacientes con EAI (The EC/IC Bypass Study Group, 1985). Por el contrario, un análisis de subgrupos ha demostrado que en pacientes con estenosis del sifón carotídeo o de la arteria cerebral media superiores a 70%, el puente extracraneal-intracraneal se asocia con un pronóstico peor. El uso de puentes quirúrgicos e incluso de endarterectomías también se ha estudiado en pacientes con enfermedad aterosclerótica vertebrobasilar (Sundt Jr. *et al.*, 1980). A pesar de lo anterior, la eficacia de estos procedimientos no ha sido evaluada en forma sistemática y en consecuencia su uso no se puede recomendar por el momento.

Tratamiento endovascular

Angioplastia. A pesar que en el decenio de 1980-89 el uso de angioplastia intracraneal se asoció con un riesgo inaceptablemente alto de eventos cerebrovasculares isquémicos agudos, avances recientes en el diseño de los catéteres y el éxito del tratamiento intervencionista en pacientes con enfermedad coronaria, ha resultado en un renacimiento en el interés por la angioplastia y el uso de endoprótesis como modalidades de tratamiento para el paciente con EAI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no existen estudios prospectivos que evalúen la efi-

cacia y seguridad de la angioplastia intracraneal. Estudios retrospectivos sugieren que el éxito de este procedimiento (reducción del grado de oclusión < 50%) es de 80%, con una incidencia de eventos isquémicos agudos o de muerte los 30 primeros días después del procedimiento de 4 a 40%, y una incidencia de reestenosis después de la angioplastia entre 24 y 40% (Connors III y Wojak, 1999). El pronóstico a largo término después de la angioplastia intracraneal todavía es desconocido. Además, la alta incidencia de vasospasmo, disección, oclusión aguda y reestenosis después de este procedimiento además de la superioridad de la colocación de endoprótesis (*stents*) han limitado su uso.

Colocación de endoprótesis. Información procedente de un único grupo de investigadores (Gomez *et al.*, 2000) y posteriormente confirmadas por otro estudio (*NeuroLink, Guidant Corporation*) demostró que el uso de endoprótesis intracraneales en pacientes con EAI es una forma de tratamiento efectiva (91 a 98% de éxito) y relativamente segura (incidencia de eventos isquémicos agudos y/o muerte a los 30 días de 6.0 a 9.4%). Un tercer estudio (*Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries* [SSYLVA]; SSYLVA Study Investigators, 2004) demostró que la colocación de una endoprótesis es exitosa en 95% de los pacientes, con una incidencia de eventos isquémicos los primeros 30 días de 7.2% y el primer año de 10.9%. Debe tenerse en cuenta que todos los eventos isquémicos fueron en el territorio de la arteria donde la endoprótesis se había colocado. Finalmente, la incidencia de reestenosis (> 50%) a los seis meses fue de 35%. Estos resultados dieron origen a un nuevo sistema de endoprótesis específicamente diseñada para el tratamiento de la estenosis de arterias intracraneales (sistema *Wingspan*). Posteriormente la FDA en EUA autorizó el empleo de este instrumento por razones "humanitarias" en pacientes con EAI refractaria al tratamiento médico. Estudios preliminares con esta modalidad de endoprótesis en pacientes europeos y asiáticos ha demostrado un éxito de 97.7% con una incidencia de reestenosis de 7.5% a los seis meses (Bose *et al.*, 2007). Estudios posteriores (Fiorella *et al.*, 2007) han corroborado estos resultados y han demostrado que la incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con el procedimiento es de 6.1%. Estos resultados sugieren que el uso de esta modalidad de colocación de endoprótesis es segura y tal vez superior al tratamiento médico en pacientes con estenosis intracraneal sintomática de alto grado (70 a 99%). En la actualidad un estudio multicéntrico controlado para evaluar la efectividad y seguridad de esta modalidad de tratamiento ha comenzado en EUA. En consecuencia, no obstante estas observaciones preliminares prometedoras, hasta no conocerse los resultados de este estudio, el uso de esta modalidad de tratamiento no puede recomendarse de manera rutinaria.

Enfermedad aterosclerótica intracraneal de vasos pequeños (enfermedad lacunar)

El término "laguna" es utilizado para describir una lesión cerebral isquémica con un volumen entre 0.2 y 15 mm³,

debida a enfermedad de vasos pequeños y localizada en áreas irrigadas por ramas perforantes. Se estima que aproximadamente 15% de todas las lesiones isquémicas sintomáticas son lacunares, mientras que 81% de los pacientes con lesiones lacunares identificadas en estudios de necropsia eran asintomáticos.

Fisiopatología

La mayor parte de infartos lacunares se localiza en el territorio de las arterias lenticuloestriadas o talamoperforantes, ramas perforantes paramedianas de la arteria basilar y ramas de la arteria coroidea anterior. Existen cuatro procesos patológicos relacionados con la formación de lagunas: lipohialinosis (generalmente observada en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, o ambas), aterosclerosis con formación de microateromas, microembolismo y formación de placas murales en la pared de la arteria que origina el vaso penetrante.

Factores de riesgo

La hipertensión arterial con subsecuente lipohialinosis y formación de microateromas se ha considerado el factor de riesgo más importante para el desarrollo de este tipo de lesiones isquémicas. Otros factores de riesgo son diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo.

Clínica

En el cuadro 8-2 se resumen los principales síndromes ocasionados por lesiones isquémicas lacunares. Es importante tener en cuenta que múltiples lagunas pueden producir el llamado estado pseudobulbar caracterizado por incontinencia emocional, disartria, reaparición de reflejos primitivos, espasticidad y disfagia. En algunos pacientes el síndrome pseudobulbar puede relacionarse con deterioro de las funciones cognitivas superiores.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la enfermedad lacunar son muy importantes la historia clínica y un examen neurológico detallados. Debido a su tamaño y localización, este tipo de lesiones se puede detectar en la escanografía cerebral sólo en 33% de los casos. En contraste, los estudios de

Cuadro 8-2. Síndromes lacunares clásicos

Síndrome	Manifestaciones clínicas	Localización
Motor puro	Hemiparesia o hemiplejía sin compromiso sensorial	Brazo posterior de la cápsula interna o base del puente
Sensitivo puro	Déficit sensitivo sin compromiso motor	Tálamo
Hemiparesia atáxica	Hemiparesia y ataxia ipsilateral	Brazo posterior de la cápsula interna, corona radiada o base del puente
Disartria-mano torpe	Disartria y ataxia en la mano	Porción dorsal de la base del puente, cápsula interna o corona radiada

imágenes por resonancia magnética tienen una sensibilidad para la detección de lagunas superior a 80%.

Tratamiento

De ser posible, debe identificarse la presencia de factores de riesgo para su prevención y tratamiento. La recurrencia de estos episodios en cinco años es cercana a 30%, significativamente menor que la recurrencia de eventos cardioembólicos (40%) y aterotrombóticos (46%). En estos pacientes está indicada la prevención secundaria con antiagregantes plaquetarios como fue descrito al comienzo de esta sección.

Enfermedad aterosclerótica de vasos extracraneales

Por conveniencia, el estudio de la enfermedad de vasos extracraneales se dividirá en enfermedad carotídea y enfermedad de las arterias vertebrales. En ambos casos se considerará aparte la enfermedad aterosclerótica y la disección arterial.

Enfermedad carotídea aterosclerótica

La aterosclerosis es la causa más común de enfermedad carotídea (figura 8-3). De acuerdo con lo anterior, el estudio de Framingham ha demostrado que la incidencia de estenosis carotídea (> 50%) es 1% a los 50 años de edad y 9% a los 75 años (Fine-Edelstein *et al.*, 1994). También existe una correlación significativa entre enfermedades carotídea aterosclerótica y coronaria. Es conveniente dividir a la enfermedad carotídea en asintomática y sintomática. Los factores que determinan la conversión de una lesión asintomática en sintomática son aún desconocidos. Sin embargo, se sabe que la trombosis, el tromboembolismo y la infiltración de células inflamatorias en la placa estenosante desempeñan una función fundamental en este proceso.

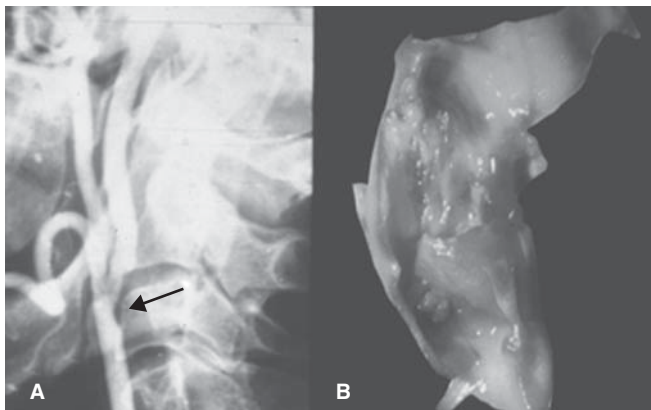


Figura 8-3. **A)** Arteriografía cerebral de la arteria carótida derecha con estenosis de aproximadamente 70% (flecha). **B)** Patología macroscópica de la arteria carótida interna derecha del mismo paciente que muestra la oclusión por una placa de ateroma.

Enfermedad carotídea asintomática

La incidencia de enfermedad carotídea asintomática (incluyendo placas no estenosantes y estenosis carotídea hemodinámicamente significativa) en personas entre 65 y 94 años de edad es de 53.6%. El riesgo anual de desarrollar un evento isquémico definitivo es 1.3% entre quienes presentan estenosis de 70% o menos, mientras que entre aquellos con estenosis de más de 70% el riesgo anual es de 3.3%. El riesgo combinado de presentar un evento isquémico definitivo, transitorio, o ambos, en pacientes con estenosis de más de 75% es de 10.5% por año (Biller *et al.*, 1998b; Biller *et al.*, 1998a; Brott *et al.*, 1994; Shah y Biller, 2000). Existen tres estudios aleatorios que evalúan el beneficio de la endarterectomía en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea. Uno de ellos, el *Asymptomatic Carotid Artery Surgery (ACAS) (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995)* demostró que el riesgo de un evento isquémico, muerte, o ambos, al cabo de cinco años en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea superior a 60% disminuye de 11% en pacientes tratados médicamente a 5% en los tratados con endarterectomía carotídea. Aunque las mujeres tuvieron una morbilidad elevada en el periodo perioperatorio y en ellas no se encontró beneficio de la endarterectomía carotídea sobre el tratamiento médico, debe tenerse en cuenta que la cantidad de mujeres participantes en el estudio fue significativamente inferior al de varones. Un tercer estudio *Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACS) (Halliday et al., 1994; Halliday et al., 1995)*, corroboró los resultados del ACAS y demostró que la endarterectomía carotídea en pacientes con más de 60% de estenosis ocasiona una disminución de 5.4% en el riesgo absoluto y de 50% en el riesgo relativo de presentar un evento isquémico agudo. En la actualidad se recomienda la endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea superior a 60%, sólo si el riesgo quirúrgico es inferior a 3% y la expectativa de vida del paciente es al menos de cinco años (Chaturvedi *et al.*, 2005). Debe tenerse en cuenta que en estos estudios la cantidad de pacientes con enfermedad coronaria concomitante fue muy bajo, lo cual no siempre refleja la realidad del paciente con enfermedad carotídea asintomática. No existe hasta la fecha ningún dato que justifique este procedimiento en pacientes asintomáticos con riesgo quirúrgico superior a 3%, con estenosis inferior a 60%, o ambos.

Enfermedad carotídea sintomática

La incidencia de eventos isquémicos definitivos en pacientes con estenosis carotídea grave sintomática es de 12 a 13% el primer año, con un riesgo acumulativo de aproximadamente 30 a 35% al final de los cinco primeros años. El grado de estenosis carotídea, así como las características de la placa (necrosis, hemorragia, calcificación, entre otras), se relacionan de manera directamente proporcional con el riesgo de presentar un evento isquémico definitivo (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991; Chaturvedi et al., 2005*).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad carotídea sintomática se puede manifestar como una enfermedad cerebrovascular isquémica establecida o como un episodio isquémico transitorio (también conocido como evento isquémico transitorio [EIT]). Los EIT se definen como un déficit neurológico focal, de origen isquémico, que se resuelve por completo en menos de 24 h. No obstante la anterior definición, la mayor parte de los episodios se resuelve en menos de 1 h (la duración promedio de un EIT en la circulación carotídea es de 14 min y en la circulación vertebrobasilar es de 8 min). Aunque las manifestaciones clínicas observadas en un paciente con un episodio de isquemia cerebral transitoria dependen del territorio vascular afectado, éstas pueden dividirse en dos grupos: ceguera monocular transitoria e isquemia hemisférica transitoria. La mayor parte de los casos de ceguera monocular transitoria son ocasionados por material embólico proveniente de la circulación carotídea extracraneal que afecta transitoriamente la circulación de la retina, o por episodios de hipotensión arterial con subsecuente insuficiencia vascular de la retina en pacientes con estenosis carotídea. Estos pacientes manifiestan pérdida o disminución transitoria de la visión en un ojo que, por lo general, dura menos de 15 min (a menudo entre pocos segundos y 5 min). Aunque por tradición son descritos como "una persiana que baja oscureciendo el campo visual", muchos pacientes describen estos episodios como "niebla", "visión borrosa" o "nubosidad" que afecta de manera transitoria el campo visual de un ojo. Los episodios de isquemia hemisférica transitoria son ocasionados por elementos emboligénicos (generalmente placas ateromatosas localizadas en la porción extracraneal de la arteria carótida; figura 8-3), o por hipoperfusión en un paciente con estenosis carotídea grave. La relación entre isquemia hemisférica transitoria y estenosis carotídea significativa es cercana a 70% y el riesgo de estos pacientes de presentar un evento isquémico definitivo es de 26% en un periodo de dos años. Por lo común, estas personas presentan en forma transitoria síntomas sensoriales que afectan el hemicuerpo contralateral al hemisferio cerebral afectado, seguidos por síntomas motores que en una cifra significativa de casos son acompañados por afasia. Una cantidad reducida de pacientes puede también presentar movimientos involuntarios del hemicuerpo contralateral.

Pronóstico

El riesgo de presentar un evento isquémico permanente después de un EIT es de 4 a 8% durante el primer mes, de 12 a 13% durante el primer año y de 24 a 29% en los primeros cinco años. El pronóstico de un paciente con EIT hemisférico empeora cuando hay estenosis carotídea de más de 70%, con una incidencia de ECVi permanente de 40% en dos años. En general se consideran a los siguientes como factores de mal pronóstico para desarrollar un evento isquémico definitivo en el paciente con un EIT: edad superior a los 60 años, presión arterial superior a 140/90, afasia o déficit motor, diabetes, y duración de los síntomas por más de 10 min.

Diagnóstico

Para el diagnóstico del paciente con un evento isquémico transitorio (aquel en quién los síntomas no han desaparecido) se recomienda seguir los pasos descritos en el algoritmo de la figura 8-4. En el paciente no agudo (aquel que desde el punto de vista neurológico está intacto pero tiene antecedentes sugestivos de eventos isquémicos transitorios) son muy importantes una historia clínica y un examen neurológico detallados. Debe tenerse en cuenta que en 33% de los pacientes con historia de EIT es posible encontrar anomalías sutiles en el examen neurológico (es decir, asimetría de reflejos, cambios en el tono muscular, respuesta plantar extensora, entre otras). Aunque es importante obtener una tomografía cerebral que permita excluir la presencia de lesiones que simulen un episodio de isquemia cerebral transitoria, la probabilidad de encontrar una de estas condiciones (p. ej., tumor, hematoma subdural, etc.) es inferior a 1%. Además, en 10 a 20% de los pacientes con historia sugestiva de EIT se encuentran lesiones hipodensas sugestivas de isquemia cerebral definitiva. Debido a que la enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte en pacientes con enfermedad carotídea debe obtenerse un electrocardiograma y, de ser posible, un ecocardiograma y una prueba de esfuerzo como parte de la evaluación.

La evaluación de la porción extracraneal de la circulación carotídea puede hacerse con un Doppler o con una angiografía por resonancia magnética, teniendo en cuenta que la sensibilidad de estos procedimientos no es la mejor para la evaluación de estenosis leves o moderadas, o para la diferenciación entre oclusión total y estenosis de alto grado. No obstante lo anterior, cuando los resultados de la arteriografía por resonancia magnética y el Doppler son concordantes, existe una muy buena correlación con la angiografía cerebral convencional. Una evaluación precisa del grado de estenosis carotídea, así como del estado de la circulación intracraneal, es posible sólo con una arteriografía cerebral convencional. En consecuencia, este procedimiento está indicado antes de llevar al paciente a una endarterectomía carotídea. Sin embargo, en algunos centros el uso combinado de angiografía por resonancia magnética y Doppler carotídeo está sustituyendo este procedimiento.

Tratamiento

El tratamiento del paciente con enfermedad carotídea sintomática se puede dividir en médico, quirúrgico y endovascular. Para el tratamiento médico del paciente con un episodio agudo de isquemia cerebral transitoria deben seguirse los pasos delineados en la figura 8-4. Una vez se ha decidido que el paciente no tiene indicación quirúrgica, debe decidirse el uso de anticoagulación o de antiagregantes plaquetarios. Como se expuso antes, el uso de anticoagulación está cada vez más debatido. Sin embargo, en general se recomienda anticoagular algunos pacientes con múltiples eventos isquémicos transitorios, y en algunos casos, antes de la endarterectomía carotídea. Cuando no hay indicación quirúrgica o para anticoagulación, se recomienda iniciar antiagregantes plaquetarios. Una des-

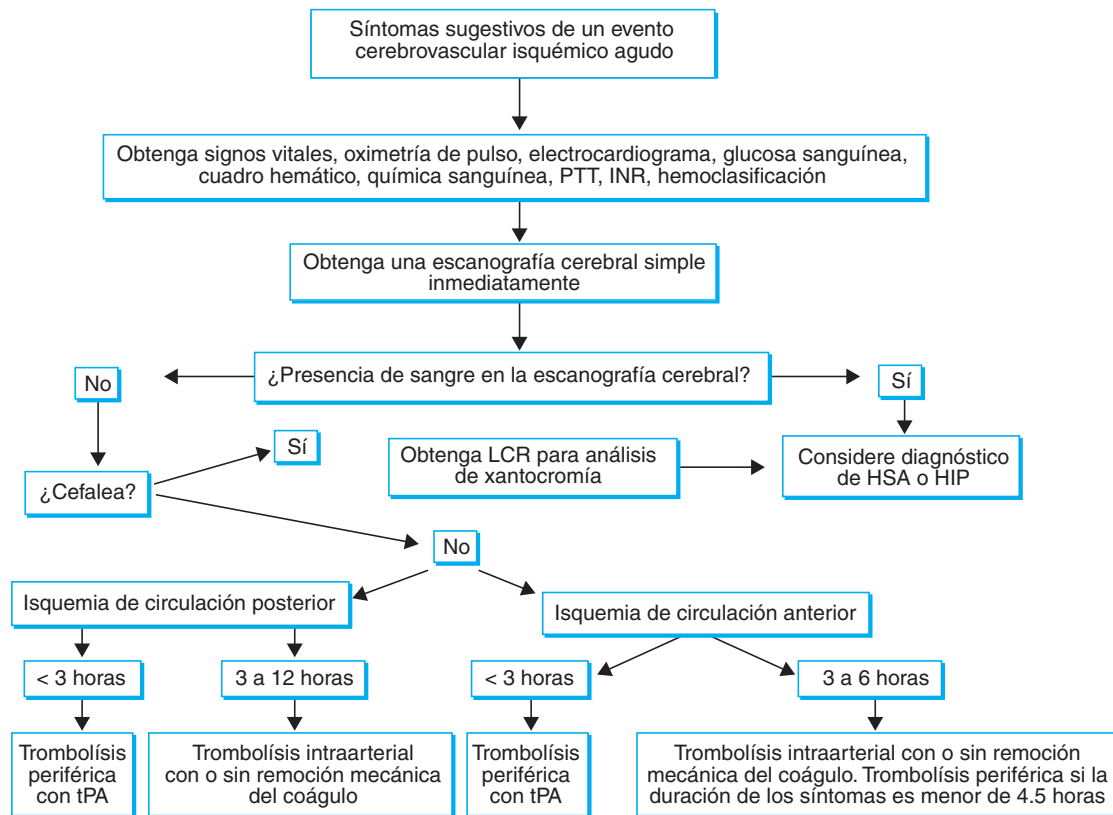


Figura 8-4. Pasos para el diagnóstico y tratamiento de urgencias del paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo.

cripción detallada de los antiagregantes más usados y de sus dosis se hace más adelante en este capítulo.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, el estudio NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*, 1991) demostró que el riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico al cabo de dos años en pacientes con estenosis carotídea entre 70 y 99% disminuye de 26% en pacientes tratados médicamente a 9% en pacientes tratados con endarterectomía carotídea. En consecuencia, hoy día se recomienda la endarterectomía carotídea para pacientes sintomáticos con estenosis carotídea ipsilateral entre 70 y 99%. Este procedimiento no está indicado para pacientes con estenosis entre 0 y 29%. El tratamiento quirúrgico de pacientes sintomáticos con estenosis entre 50 y 79% resulta en una reducción muy moderada de la incidencia de eventos isquémicos agudos a los cinco años (de 22 a 15.7%). En consecuencia, en estos casos debe tomarse en cuenta el riesgo quirúrgico, y el procedimiento sólo se justifica cuando es realizado por cirujanos con una habilidad quirúrgica excepcional (Biller *et al.*, 1998b). Finalmente, en caso de estar indicada, la endarterectomía carotídea debe realizarse por cirujanos con un riesgo perioperatorio para muerte y eventos cerebrovasculares isquémicos inferior a 3%. La presencia de placas ulceradas ha sido invocada como un factor de riesgo adicional independientemente del grado de estenosis. A pesar de lo anterior, la evidencia

disponible hasta el momento sugiere que la existencia de una placa ulcerada aumenta de manera significativa el riesgo de presentar un evento vascular cerebral isquémico agudo sólo en pacientes con estenosis de alto grado, y no en aquellos con estenosis moderada. De lo anterior se deduce que una placa ulcerada no constituye en sí misma una indicación para endarterectomía carotídea independientemente del grado de estenosis. Aunque por tradición, la endarterectomía carotídea se practica 4 a 6 semanas después del evento isquémico agudo para disminuir la incidencia de complicaciones, incluida la transformación hemorrágica, existe evidencia que indica que la práctica de este procedimiento dos semanas después del evento agudo puede ser de mayor beneficio (*Carotid Trials Collaboration*; Chaturvedi *et al.*, 2005). Finalmente, aunque la morbilidad perioperatoria en mujeres es mayor que en varones, la endarterectomía carotídea también disminuye de manera significativa el riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico agudo en mujeres con grados severos de estenosis. En contraste con lo observado en varones, el beneficio de este procedimiento en mujeres con grados moderados de estenosis es muy bajo o ausente.

Durante el último decenio ha cobrado mucha importancia el tratamiento endovascular (angioplastia y colocación de endoprótesis) para el tratamiento de pacientes con lesiones carotídeas. Con estas técnicas, la placa ate-

romatosa se fragmenta y se desplaza contra la pared del vaso, expandiendo la luz de la arteria que previamente se encontraba estenótica (figura 8-5). Entre las complicaciones observadas con estos procedimientos se encuentran la migración distal de los fragmentos de la placa ateromatosa con consecuente reestenosis o eventos isquémicos agudos. Los primeros estudios de angioplastia con colocación de endoprótesis en pacientes con enfermedad carotídea sintomática y asintomática demostraron una alta morbilidad asociada con el procedimiento. No obstante lo anterior, el único estudio aleatorio realizado hasta este momento (*Stenting and Angioplasty with Protection of Patients at High Risk for Endarterectomy*, SAPHIRE) demostró que pacientes tratados con esta modalidad de colocación de endoprótesis tienen una incidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos agudos al año de 12%, comparada con 20% en el grupo de pacientes con endarterectomía carotídea (Mas *et al.*, 2006). Desafortunadamente, estudios más recientes (*Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*, EVA-3S) han demostrado un aumento inaceptable en la incidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos agudos y muerte en pacientes tratados con angioplastia y colocación de endoprótesis (9.6%) comparados con aquellos tratados con endarterectomía carotídea (3.9%; Mas *et al.*, 2006). Al considerar todo lo anterior, este procedimiento se recomienda sólo para pacientes de alto riesgo, incluyendo aquellos con enfermedad cardiopulmonar severa, oclusión carotídea contralateral, parálisis del nervio laríngeo en el lado opuesto, historia de radiación cervical o de endarterectomía carotídea con reestenosis superior a 70%, estenosis cervical alta o por debajo de la clavícula, o en personas con múltiples lesiones carotídeas.

Diseción carotídea

La diseción carotídea es una causa frecuente de eventos cerebrovasculares isquémicos agudos, especialmente en

la población joven. De acuerdo con su causa, se divide en traumática y espontánea. Algunos pacientes tienen patologías subyacentes como anomalías del tejido conjuntivo y displasia fibromuscular. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la causa no se identifica. Con demasiada frecuencia, traumatismos menores como llevar una carga pesada en el hombro o girar la cabeza mientras se conduce un automóvil son suficientes para inducir una diseción carotídea. Además del traumatismo, el factor de riesgo que con más frecuencia se relaciona con la diseción carotídea es la migraña. Se ha postulado que el edema vascular asociado con la migraña coloca a estos pacientes en un riesgo mayor de presentar diseción carotídea. Patológicamente, la diseción comienza con más frecuencia en la capa arterial media, con la formación secundaria de un hematoma intramural que puede extenderse a la adventicia, con la formación de pseudoaneurismas, o con mayor frecuencia a la íntima, con la formación de un trombo intraluminal. Los síntomas más a menudo observados en pacientes con diseción carotídea son dolor cervicofacial, síndrome de Horner, tinnitus, ceguera monocular transitoria, eventos hemisféricos transitorios, parálisis de pares craneales de la base, y eventos cerebrovasculares isquémicos agudos. El diagnóstico de la diseción carotídea se realiza con una angiografía por resonancia, o con mayor exactitud con una angiografía por tomografía computarizada o una angiografía cerebral convencional. En muchos casos una resonancia magnética con técnica de supresión de grasa es suficiente para detectar la presencia de hematomas intramurales e intraluminales en los vasos cervicales. Debido a que el embolismo es la causa más frecuente de eventos isquémicos agudos en estos pacientes, en la mayor parte de los casos se recomienda anticoagular a estas personas durante 4 a 6 meses. Debido al riesgo de hemorragia subaracnoidea, especialmente en pacientes con pseudoaneurismas, es preferible no anticoagular aquellos casos con diseción de la porción intracraneal de la arteria carótida. Sin embargo,

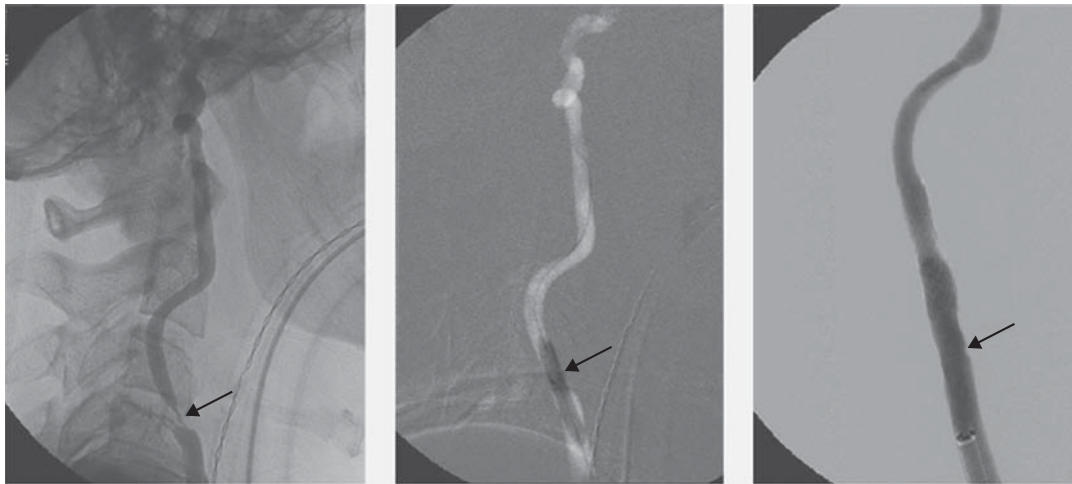


Figura 8-5. Angioplastia y colocación de endoprótesis para el tratamiento de un paciente con estenosis carotídea. **A)** Arteriografía cerebral que muestra la presencia de estenosis carotídea de alto grado (flecha). **B)** Momento en que el balón de angioplastia se está inflando antes de la colocación de la endoprótesis (flecha). **C)** Arteriografía en la que se observa la arteria carótida dilatada después de finalizar el procedimiento (flecha; cortesía del Dr. Frank Tong, Departamento de Neurorradiología, Emory University, Atlanta, GA).

debe recordarse que de acuerdo con el *Cochrane Library Database* estos pacientes también pueden manejarse con antiagregantes plaquetarios. Al igual que lo expuesto antes en el apartado dedicado a la enfermedad carotídea aterosclerótica, la función de las endoprótesis para el manejo agudo de estos pacientes se está investigando.

Enfermedad aterosclerótica de las arterias vertebrales

Al igual que en la circulación anterior, en el sistema vertebrobasilar también se pueden presentar episodios de isquemia transitoria. Es muy importante su pronta identificación, ya que la mortalidad secundaria a un evento cerebrovascular isquémico permanente en el sistema vertebrobasilar puede ser tan alta como de 70 a 80%. El hecho de recibir sólo 20% del FSC, sumado a la existencia de una gran porción de territorio irrigado sólo por ramas penetrantes y a la frecuente presencia de anomalías congénitas (p. ej., hipoplasia de una de las arterias vertebrales) colocan al sistema vertebrobasilar en un alto riesgo de presentar eventos isquémicos permanentes después de un EIT. En el cuadro 8-1 se resumen los síntomas y signos que sugieren isquemia del territorio vertebrobasilar. Estos pacientes pueden presentar episodios de pérdida de conciencia aislados o más a menudo acompañados de vértigo, visión borrosa, diplopía, pérdida del equilibrio o debilidad en las cuatro extremidades. Otras manifestaciones más sutiles son adormecimiento en los labios, en la lengua, o en ambos, y parestesias en la punta de los dedos de las manos. Para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes se siguen los mismos lineamientos expuestos en el apartado de este capítulo dedicado a la enfermedad carotídea. En el pasado se pensó que la presencia de enfermedad aterosclerótica en el sistema vertebrobasilar constituía una indicación para anticoagulación con warfarina. Sin embargo, los resultados del estudio WASID expuesto en el apartado de este capítulo dedicado a la enfermedad aterosclerótica intracraneal (Chimowitz *et al.*, 2005), demostraron que salvo en casos muy especiales, estos pacientes deben manejarse con antiagregantes plaquetarios. Al igual que con la enfermedad aterosclerótica carotídea existe un interés creciente por el uso de endoprótesis, especialmente en la unión vertebrobasilar o en la porción media de la arteria basilar. Sin embargo, debe recordarse que éstos son procedimientos de alto riesgo que no deben practicarse por fuera de protocolos experimentales.

Diseción de las arterias vertebrales

El sitio más frecuente de diseción de las arterias vertebrales es en su porción extracraneal más distal (V3). Aunque la causa más común es traumatismo cervical, en muchos casos la manipulación del cuello por quiroprácticos o masajistas, o el mantenimiento de posiciones incómodas por periodos prolongados (p. ej., en el salón de belleza o durante un viaje largo), son suficientes para causar diseción de las arterias vertebrales. Los síntomas más comunes son dolor (algunas veces con características

radiculares), mareo, diplopía, ataxia y disartria. Un grupo considerable de pacientes presentan eventos isquémicos agudos, por lo general en la distribución de la arteria cerebelosa posterior e inferior. Para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes se siguen los mismos principios expuestos antes.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA DE ORIGEN EMBÓLICO

Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular isquémica de origen embólico se produce por la obstrucción de una arteria cerebral por material llevado por la circulación sanguínea. Se estima que 15 a 35% de todos los eventos cerebrovasculares isquémicos son de origen embólico, proporción que es mayor en pacientes jóvenes (25 a 40%). La mayor parte de los eventos embólicos suceden en la circulación anterior. De acuerdo con lo anterior, se ha informado que 7% de los eventos isquémicos de origen embólico ocurren en la arteria cerebral anterior, 83% en el territorio de la cerebral media y 10% en el sistema vertebrobasilar. Esta distribución refleja el hecho que del total del gasto cardiaco que llega al cerebro (10 a 15% del gasto cardiaco total), 10% va a la circulación posterior y 90% a la anterior.

Fisiopatología

Las fuentes de embolismo cerebral (EC) son por lo general el corazón, las grandes arterias, o ambos (embolismos cardiogénicos y de arteria a arteria, respectivamente; cuadro 8-3). Sin embargo, en algunos casos, material emboligénico formado en el sistema venoso puede entrar al sistema arterial por medio de defectos septales como por ejemplo un *foramen ovale* persistente y desde allí dirigirse al cerebro (embolismo paradójico). En una cantidad considerable de pacientes con eventos cerebrovasculares embólicos se puede identificar la presencia de hemorragias petequiales o incluso el desarrollo de hematomas en el área isquémica (infarto hemorrágico, observado en 51 a 70% de los estudios de necropsia). La generación de trombos intracardiacos es favorecida por la formación de áreas de estasis sanguínea (p. ej., en pacientes con fibrilación auricular, miocardiopatías, aneurismas ventriculares, entre otros), disrupción endotelial (p. ej., en pacientes con infarto agudo de miocardio o con válvulas cardíacas artificiales), y en personas con lesiones valvulares observadas en casos de endocarditis bacteriana y trombótica no bacteriana. Aunque la mayor parte de las oclusiones embólicas ocurre en los puntos de ramificación o en las ramas más distales de las arterias principales de la circulación anterior (arterias carótida interna y cerebral media), en un número importante de casos la oclusión se presenta en los vasos de la circulación cerebral posterior (arteria basilar).

Factores de riesgo

En el cuadro 8-3 se presentan las principales fuentes de embolismo cerebral.

Cuadro 8-3. Principales fuentes cardiacas de embolismo cerebral

Fuente	Riesgo anual de embolismo (%)
Fibrilación auricular	1 a 2
Trombos intracardiacos	0 a 25
Mixomas auriculares	35 a 40
Estenosis mitral	8 a 14 (paciente en ritmo sinusal), 31 (paciente con fibrilación auricular)
Válvulas mecánicas (en el paciente anticoagulado)	1.5 (válvula aórtica), 3 (válvula mitral)
Infarto agudo del miocardio	1 a 2
Endocarditis infecciosa	12 a 40
Endocarditis marántica	14 a 90
Cardiomiopatía dilatada	4
Placas en el arco aórtico	4 a 16
Foramen ovale permeable	1.5 a 2.0 ?
Calcificación de la aorta	?
Aneurisma septal auricular	?
Aneurisma ventricular izquierdo	< 1
Calcificación de los anillos de la mitral	?
Prolapso de la válvula mitral	< 0.02

Arritmias cardiacas

La incidencia de EC en pacientes con fibrilación auricular aumenta 17 veces en presencia de enfermedad valvular cardiaca y cinco veces cuando la fibrilación auricular es aislada (sin enfermedad valvular cardiaca). Otra arritmia cardiaca relacionada con EC es el síndrome del nodo enfermo o síndrome de bradicardia-taquicardia (el riesgo anual de EC en estos pacientes es de 8 a 10%). En pacientes con síndrome del nodo enfermo la implantación de un marcapasos disminuye la incidencia de EC a 2.2% en un año y 5.8% en cuatro años (Greenspon *et al.*, 2004).

Enfermedad valvular cardiaca

La presencia de enfermedad valvular cardiaca (generalmente de origen reumático) aumenta el riesgo de EC (hasta 17 veces en presencia de fibrilación auricular). La calcificación de los anillos de la válvula mitral también es un factor de riesgo para EC: el riesgo relativo en estos pacientes es 2.1 y aumenta 1.24 veces por cada milímetro de calcificación valvular. Por otra parte, el riesgo de EC en pacientes con prótesis valvulares mecánicas es cercano a 3% por año. Este riesgo es mayor cuando la válvula afectada es la mitral y cuando existe fibrilación auricular concomitante. La infección de las válvulas cardiacas también aumenta el riesgo de EC: aproximadamente 20% de los pacientes con endocarditis bacteriana experimenta una EC, en la mayor parte de los casos (74%) como parte del cuadro clínico inicial.

Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca

La incidencia de EC aumenta dos veces en pacientes con historia de enfermedad coronaria y cuatro veces en los que presentan insuficiencia cardiaca. Se estima que el infarto agudo de miocardio es causante de 15% de los casos de EC. Aproximadamente 10 a 17% de los pacientes con infarto agudo transmural desarrollan trombos intracardiacos. La incidencia de EC después de un infarto agudo de miocardio es máxima durante las primeras cuatro semanas y varía según la pared del corazón que haya sido afectada: 6% de los pacientes con infartos de pared anterior y 1% de aquellos con infartos de pared inferior presentan EC. El desarrollo de aneurismas ventriculares, así como la presencia de trombos móviles, heterogéneos y pedunculados, son predictores de EC después de un infarto agudo de miocardio.

Foramen ovale permeable

El *foramen ovale* es una apertura en la *fossa ovalis* normalmente cerrada después del nacimiento por la superposición del *septum primum* y el *septum secundum*. Sin embargo, se estima que en 29% de los casos este cierre es incompleto (Hagen *et al.*, 1984). Existe una asociación entre la presencia de un *foramen ovale* permeable y EC de origen idiopático en la población menor de 55 años de edad, especialmente cuando éste se encuentra asociado con un aneurisma septal auricular. Aunque el riesgo anual de un embolismo cerebral isquémico en pacientes con *foramen ovale* permeable es de 1.5 a 7.2% (Meissner *et al.*, 1999), no se ha documentado una asociación entre la presencia de esta anomalía anatómica y la recurrencia de eventos cerebrovasculares isquémicos. Sólo un estudio ha analizado de una manera prospectiva y aleatoria el tratamiento de pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos y *foramen ovale* permeable (Homma *et al.*, 1997; Homma *et al.*, 2002; Homma y Sacco, 2005). A pesar de algunos problemas estadísticos importantes, los resultados de este estudio ponen en duda la práctica muy extendida entre los médicos de anticoagular a estos pacientes. No obstante lo anterior, se recomienda anticoagular a aquellos pacientes con *foramen ovale* patente y embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. La práctica del cierre quirúrgico de este defecto es controversial. De hecho se ha demostrado que el cierre quirúrgico del *foramen ovale* patente es tan efectivo como la anticoagulación con warfarina (Orgera *et al.*, 2001). El cierre percutáneo de este defecto se está utilizando en una cantidad mayor de pacientes. Sin embargo, debe tenerse cuidado con el hecho que este procedimiento se asocia con el desarrollo de arritmias cardiacas en 19% de los pacientes.

Otros factores cardiacos de riesgo para embolismo cerebral

La enfermedad aterosclerótica del arco aórtico (pacientes con placas en el arco aórtico de más de 4 mm tienen un riesgo anual de EC de casi 12%) y tumores intracardiacos, entre otros, aumentan en forma significativa el riesgo de EC. En el cuadro 8-3 se presentan otros factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular embólica de origen cardiaco.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Aunque las manifestaciones clínicas del paciente con un embolismo cerebral dependen del territorio arterial afectado y con mucha frecuencia son indistinguibles de las observadas en el paciente con un evento cerebrovascular isquémico de origen trombotico, algunas características que sugieren un evento embólico son: pérdida de conciencia con el inicio de los síntomas, convulsiones, déficit neurológico máximo desde la aparición de los síntomas con mejoramiento progresivo, factores de riesgo cardiovascular para enfermedad cerebrovascular embólica y evidencia clínica de más de un territorio vascular afectado simultáneamente.

El proceso diagnóstico en el paciente con ECV embólica no difiere de manera sustancial del descrito para el paciente con ECV de origen trombotico (figura 8-4). Evidentemente, una evaluación cardiovascular detallada es de importancia significativa. Debe realizarse un ecocardiograma buscando trombos intracardiacos, placas en el arco aórtico, posibles anomalías estructurales del corazón, o ambas. El uso de ecocardiografía transesofágica (ETE) está indicado en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca, en menores de 55 años de edad o en quienes el ETT no es concluyente. El ETE es especialmente sensible para la evaluación de la aurícula izquierda y la búsqueda de un *foramen ovale* persistente, así como para la detección de algunas lesiones valvulares y placas ateromatosas del arco aórtico. Por último, el estudio del sistema venoso, en particular de la pelvis y de las extremidades inferiores, debe incluirse en pacientes en quienes se sospecha un embolismo paradójico (pacientes jóvenes, con evidencia de *foramen ovale* persistente, o ambos).

En los estudios neurorradiológicos los hallazgos que sugieren un evento embólico son la evidencia de lesiones isquémicas en múltiples territorios vasculares, el hallazgo de un infarto que compromete la corteza cerebral y el área subcortical subyacente y la presencia de transformación hemorrágica (evidente en 2 a 50% de todas las tomografías cerebrales y 51 a 70% de los estudios de necropsia de pacientes con eventos embólicos).

Tratamiento

Para el tratamiento del paciente con un evento cerebrovascular isquémico de origen embólico deben seguirse los mismos pasos delineados en la figura 8-4. El riesgo de una segunda enfermedad cerebrovascular isquémica de origen embólico en pacientes con fibrilación auricular o enfermedad valvular reumática es aproximadamente de 1% por día y de 10% al final de las primeras dos semanas. Aunque ha sido demostrado que la anticoagulación de estos pacientes disminuye en forma significativa el riesgo de reembolización, siempre debe balancearse el riesgo de reembolización con la posibilidad de transformación hemorrágica secundaria al uso de heparina. Como regla general, se recomienda anticoagular de inmediato a los pacientes con infartos cerebrales de tamaño pequeño o moderado en quienes la evaluación tomográfica inicial

no muestre una cantidad significativa de edema. En los pacientes con infarto cerebral extenso es preferible esperar 2 o 3 días antes de comenzar la anticoagulación. Sin embargo, debe recordarse que la identificación de hemorragias petequiales no contraindica la administración de heparina en un paciente con evidencia de un evento cerebrovascular embólico. La anticoagulación está contraindicada en pacientes en quienes se sospecha embolismo séptico (p. ej., endocarditis bacteriana) o en aquellos con hipertensión arterial no controlada. Aunque es preferible no anticoagular a un paciente con transformación hemorrágica, si el riesgo de embolismo es muy grande (p. ej., fibrilación auricular y enfermedad valvular mitral) la heparina puede utilizarse con seguridad siempre y cuando la presión arterial esté controlada y el nivel de anticoagulación se vigile cuidadosamente.

Una vez que se ha decidido anticoagular a estos pacientes, deben administrarse 1 000 U/h/IV de heparina, sin bolo inicial. El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) debe evaluarse 4 h después de iniciada la infusión y mantenerse 1.5 a 1.8 veces el control del día (generalmente cercano a 60 seg). Si el paciente va a anticoagularse por un largo periodo, debe iniciarse la administración de warfarina tan pronto como el TPT se establezca en el valor deseado (1.5 a 1.8 veces el control del día). Una vez iniciada la anticoagulación oral con warfarina, debe mantenerse un tiempo de protrombina (TP) de 1.5 veces el control del día (16 a 20 seg) o un rango internacional normalizado (INR, del inglés *International Normalized Ratio*) de 2.5 a 3.0. De ser posible, es preferible seguir a estos pacientes con el INR ya que el valor del TP es muy variable entre diferentes laboratorios o incluso en el mismo laboratorio en diferentes periodos. La anticoagulación por largo tiempo con warfarina o la administración de ácido acetilsalicílico 325 mg/diarios a pacientes neurológicamente intactos pero en alto riesgo de presentar un evento cerebrovascular embólico (p. ej., con fibrilación auricular) disminuye la incidencia de EC en 86 y 33%, respectivamente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON UN EVENTO CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

El paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo debe considerarse como una urgencia médica, puesto que de un diagnóstico rápido y preciso depende en gran parte el éxito de subsecuentes medidas terapéuticas (Adams Jr. *et al.*, 2003; Adams Jr. *et al.*, 2007). Es importante tener en mente un algoritmo diagnóstico que permita la evaluación rápida, metódica y ordenada de estos pacientes desde su llegada a la sala de urgencias, o incluso desde su valoración inicial por parte del equipo de paramédicos (figura 8-4).

Diagnóstico

Inmediatamente después de su llegada a la sala de urgencias y una vez estabilizados la vía aérea y los signos vita-

les, y excluida la posibilidad de hipoglucemia, infarto agudo del miocardio, hipoxemia u otra complicación médica aguda (figura 8-4), debe realizarse una tomografía cerebral sin contraste para descartar hemorragia intracraneal y evaluar la extensión inicial del infarto cerebral en caso de haber transcurrido el tiempo suficiente para que éste aparezca en una tomografía. En general, el área de isquemia es aparente en la tomografía cerebral en 50 a 70% de los casos después de las primeras 24 h.

Finalizada la evaluación de urgencias, deben realizarse una historia clínica y exploración física general y neurológica completas que permitan la identificación de factores de riesgo para ECVi y el territorio vascular afectado. Asimismo, debe realizarse un cuidadoso examen cardíaco y neurovascular, con especial énfasis en la búsqueda de arritmias cardíacas, lesiones valvulares y soplos carotídeos. Al terminar la evaluación de urgencias, debe admitirse al paciente bien sea a la unidad de enfermedad cerebrovascular, a la unidad de neurología general o a la unidad de cuidado intensivo neurológico, según la gravedad del evento cerebrovascular, la presencia de complicaciones, o ambas.

En los pacientes con ECVi debe hacerse una evaluación cardíaca, así como de la circulación carotídea y vertebrobasilar. El Doppler es particularmente útil para el estudio de la circulación carotídea extracraneal. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM), incluyendo angiografía por resonancia magnética y estudios de imágenes por difusión, son muy importantes en pacientes con eventos isquémicos agudos o en los que se desea identificar la lesión isquémica con rapidez, cuando la tomografía cerebral todavía es negativa. Los cambios observados en los estudios de IRM en el paciente con isquemia cerebral son causados por un aumento en el contenido de agua en los tejidos, lo cual incrementa el tiempo de relajación de T1 y T2. En consecuencia, un infarto cerebral en los estudios de IRM se observará como un área hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. Igualmente, las imágenes de T2 son útiles para la identificación de áreas de transformación hemorrágica. La combinación de imágenes por difusión y perfusión es útil para evaluar la presencia de tejido hipoperfundido pero potencialmente recuperable (penumbra isquémica). Finalmente, la angiografía por tomografía computarizada es bastante útil para la detección de áreas de estenosis y oclusión. El uso de arteriografía cerebral debe reservarse para los pacientes candidatos para la administración de trombolíticos por vía intraarterial o en la evaluación prequirúrgica de algunos pacientes con enfermedad carotídea.

Tratamiento

El tratamiento del paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo se divide en: a) manejo del episodio agudo; b) prevención y tratamiento de potenciales complicaciones médicas; y c) identificación de factores de riesgo para prevenir futuros episodios.

Manejo del episodio agudo

Manejo general

El paciente con un evento isquémico agudo constituye una urgencia médica. En consecuencia, lo primero que se debe

hacer es asegurarse que las vías aéreas estén permeables, que el paciente esté ventilando de manera adecuada y que sus signos vitales sean estables. En la figura 8-4 se enumeran los estudios que deben hacerse inmediatamente cuando el paciente llega a urgencias. Debe recordarse que la primera manifestación en 10% de los pacientes con infarto agudo de miocardio es un evento cerebrovascular isquémico agudo. En consecuencia, es muy importante hacer un electrocardiograma para evaluar los cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia o arritmias cardíacas (p. ej., fibrilación auricular). También debe realizarse una oximetría de pulso y tomarse una muestra de sangre capilar para medir la glucosa sanguínea.

Manejo de la presión arterial

Inmediatamente después de un evento cerebrovascular isquémico agudo ocurre un aumento compensatorio de la presión arterial, que puede durar varios días, destinado a mantener una presión de perfusión cerebral adecuada. En el área de penumbra isquémica los vasos sanguíneos pierden su capacidad de autorregulación (vasoparálisis) y el flujo sanguíneo cerebral depende en su totalidad de la presión de perfusión cerebral. En este contexto, un descenso de la presión arterial hasta valores considerados como "normales" disminuye la presión de perfusión cerebral aumentando el área de isquemia. Debido a lo anterior, en ausencia de un episodio de encefalopatía hipertensiva o de una urgencia cardiovascular aguda (disección aórtica, infarto agudo de miocardio, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda), no deben tratarse estos episodios de hipertensión arterial en el paciente con un evento cerebrovascular agudo. Respaldando lo anterior, una revisión sistemática de los estudios disponibles hasta el momento ha demostrado que el tratamiento de la presión arterial no representa ningún beneficio en el paciente con isquemia cerebral aguda (Goldstein, 2007). La excepción la constituyen los pacientes con las complicaciones descritas antes, y aquellos con una presión arterial superior a 185/110 a quienes se va a tratar con el activador del plasminógeno tisular (tPA).

Cuando es absolutamente necesario el uso de antihipertensivos debe mantenerse una presión arterial media cercana de 110 a 120 mm Hg para garantizar una presión de perfusión cerebral adecuada. El labetalol, un bloqueador alfa y beta adrenérgico, debe considerarse como la primera elección en estos pacientes. Este medicamento no produce aumento de la presión intracraneal ni induce retención de sodio y agua. Inicialmente deben administrarse 10 a 20 mg durante 1 a 2 min, y la dosis puede repetirse cada 10 min hasta un máximo de 300 mg (Goldstein, 2007). Para su administración en forma continua es recomendable diluir 500 mg de labetalol en 500 mL de solución salina y titular la dosis hasta lograr una presión arterial media cercana a 120 mm Hg. En los pacientes en los cuales la administración de labetalol está contraindicada (asma, insuficiencia cardíaca, bradicardia), es útil el uso de nicardipina (5 mg/h), aumentando la dosis en 2.5 mg/h cada 5 min hasta un máximo de 15 mg/h. Debe evitarse el uso de nifedipina ya que ésta no solamente induce una reducción abrupta e impredecible de

la presión arterial, sino también porque su uso en pacientes con isquemia cerebral aguda se ha asociado con un mal pronóstico. Debe también evitarse hasta donde sea posible el uso de nitroprusiato de sodio o nitroglicerina, pues estos compuestos producen vasodilatación cerebral y liberación de grupos tóxicos (cianida), lo cual en teoría puede contribuir a aumentar el edema cerebral y la presión intracraneal.

Mantenimiento de la temperatura corporal

El mantenimiento de la temperatura corporal dentro de parámetros fisiológicos es uno de los pilares básicos del tratamiento del paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo. La presencia de fiebre, incluso de bajo grado, se ha correlacionado de manera extensa con un pronóstico neurológico pobre. También, debe tenerse en cuenta que el beneficio de la hipotermia para el tratamiento de estos pacientes no está comprobado.

Manejo de la glucosa, de los líquidos y de los electrolitos

La hipoglucemia o la hiperglucemia pueden inducir síntomas indistinguibles de aquellos producidos por un evento cerebrovascular isquémico agudo, además de aumentar la extensión del área de isquemia. En consecuencia, es necesario normalizar los niveles de glucosa en estos pacientes. También debe mantenerse al paciente normovolémico para garantizar la función ventricular izquierda y la presión de perfusión cerebral adecuadas. De acuerdo con lo anterior, la restricción de líquidos para prevenir el desarrollo de edema cerebral no es una práctica recomendada. Es preferible evitar el uso de dextrosa y en general de soluciones hipotónicas, puesto que el suministro de glucosa bajo condiciones anaeróbicas aumenta la producción de ácido láctico mediante el ciclo de Krebs, empeorando la acidosis y el edema cerebral. Lo recomendado para mantener un volumen circulatorio óptimo es el uso de soluciones isotónicas (p. ej., solución salina normal o lactato de Ringer). De acuerdo con lo anterior, el objetivo del manejo de líquidos en estos pacientes es el mantenimiento de un gasto cardíaco y de una función renal adecuadas.

Uso de trombolíticos

Se ha estudiado la eficacia de la estreptocinasa, el tPA y la prourocinasa para el tratamiento del paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo. El uso de estreptocinasa se ha relacionado con una mortalidad elevada y una incidencia inaceptable de complicaciones hemorrágicas; en consecuencia su administración no está recomendada bajo ninguna circunstancia. En contraste, el tPA (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*, 1995) y la prourocinasa (del Zoppo *et al.*, 1998) han demostrado ser útiles para el tratamiento de pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos agudos (Adams Jr. *et al.*, 2003; Goldstein, 2007; Marler y Goldstein, 2003). El tPA es un zimógeno que cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina. Normalmente se encuentra almacenado en la célula endotelial de donde se libera en respuesta a múltiples estímulos incluidos lesiones endoteliales, isquemia, posi-

ción corporal y cambios circadianos (Yepes, 2001). En el estudio estadounidense (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*, 1995), la administración de 0.9 mg/kg de tPA en las primeras 3 h del evento cerebrovascular isquémico agudo resultó en 30% de los pacientes con una mejoría completa o casi completa en el examen neurológico al cabo de tres meses. Sin embargo, la incidencia de hemorragia intracraneal entre los pacientes tratados con tPA fue de 6.4%, en comparación con 0.4% entre aquellos que recibieron placebo. Además, la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron hemorragia intracraneal fue cercana a 60%. Otros estudios, incluidos el ECASS 1, ECASS 2 y Atlantis han demostrado una falta de eficacia cuando el tPA se administra 6 h después del inicio de los síntomas (Clark *et al.*, 1999).

La administración de tPA está indicada en pacientes mayores de 18 años con un evento isquémico agudo de menos de 3 h de evolución, el cual produzca un déficit neurológico que pueda evaluarse de manera objetiva. Las indicaciones y contraindicaciones para la administración de tPA se resumen en el cuadro 8-4. El tPA no debe administrarse a pacientes con déficit neurológico mínimo, o a aquellos con rápida mejoría de los síntomas. Siempre debe obtenerse una tomografía cerebral simple para excluir la posibilidad de hemorragia intracraneal antes de considerar la administración de tPA. No se recomienda administrar tPA a pacientes cuya tomografía cerebral inicial muestre signos de edema o isquemia cerebral, pues

Cuadro 8-4. Consideraciones para la administración de tPA en el paciente con un evento cerebrovascular isquémico agudo

Presencia de déficit neurológico que se pueda evaluar en forma objetiva. Los síntomas neurológicos no deben estar mejorando
Los síntomas en el examen neurológico no deben ser mínimos o aislados
Debe tenerse cuidado especial con el paciente con deterioro neurológico extenso (mayor riesgo de sangrado)
Los síntomas no deben sugerir la posibilidad de hemorragia intracraneal (intraparenquimatosa o subaracnoidea)
El inicio de los síntomas debe ser de menos de 3 h
No deben existir antecedentes de traumatismo craneoencefálico o eventos vasculares cerebrales isquémicos agudos en los 3 meses anteriores
No deben existir antecedentes de infarto de miocardio los 3 meses previos
No deben existir antecedentes de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 21 días previos al evento isquémico
No deben existir antecedentes de cirugía mayor en los 14 días previos al evento isquémico
No debe haber antecedentes de hemorragia intracraneal
La presión arterial debe ser inferior de 185/110
No debe existir evidencia de traumatismo o sangrado agudo en el examen
El paciente no debe estar tomando anticoagulantes, o si lo está haciendo el INR debe ser menor a 1.5
El paciente no debe haber recibido heparina las 48 h anteriores
El recuento de plaquetas debe ser superior a 100 000 mm ³
La concentración de la glucosa debe ser superior a 50 mg/dL
El paciente no debe estar convulsionando o con un déficit posictal
La tomografía cerebral no debe indicar un infarto multilobar o un infarto extenso que comprometa más de 1/3 parte de los hemisferios cerebrales

muy probablemente la evolución de la isquemia cerebral en estos casos sea de más de 3 h. Basados en la evidencia disponible, se recomienda no usar tPA en pacientes con una hipodensidad en la tomografía cerebral que comprometa más de 33% del territorio afectado, al igual que en aquellos casos en que los síntomas han durado más de 6 h. En este último caso, la administración de trombolisis intraarterial está indicada.

Deben administrarse 0.9 mg/kg/IV de tPA, 10% en bolo y el 90% restante en 1 h siguiendo los pasos presentados en el cuadro 8-5. Recuérdese que, aunque este tratamiento produce efectos muy favorables en algunos pacientes, en otros tiene efectos catastróficos, algunas veces mortales. En consecuencia, deben seleccionarse con mucho cuidado los pacientes que van a recibir tPA y explicarles a ellos, a sus familiares, o ambos, los riesgos y beneficios de este tratamiento. Los pasos que deben seguirse para administrar tPA se resumen en el cuadro 8-5. Estos pacientes deben ser admitidos a una unidad de cuidado intensivo durante al menos 24 h para vigilar de manera cuidadosa su presión arterial y detectar de manera inmediata cualquier complicación neurológica (p. ej., sangrado). Deben evitarse venopunciones al igual que el uso de heparina o cualquier otra forma de anticoagulación, antiagregación plaquetaria, o ambas, en las primeras 24 h después de administrar el tPA. En caso de sangrado intracranial durante la administración de tPA deben seguirse los pasos indicados en el cuadro 8-6.

Además del tPA, la administración intraarterial de prourocinasa ha demostrado ser efectiva en pacientes con isquemia cerebral aguda, particularmente aquella producida por oclusión del tronco principal de la arteria cerebral media. Los estudios PROACT-I y II demostraron que el tratamiento con prourocinasa intraarterial ocasiona recanalización del vaso ocluido en 66% de los casos, comparado con 18% en el grupo control. Así, la probabilidad de un pronóstico favorable en pacientes tratados con prourocinasa es de 40% comparado con 25% en el grupo control (del Zoppo *et al.*, 1998). A pesar de lo anterior, la FDA no ha aprobado su uso para el tratamiento de pacientes con isquemia cerebral aguda. Además de lo anterior, la evi-

Cuadro 8-6. Tratamiento del paciente con complicación hemorrágica debida a la administración de tPA

1. Descontinuar la infusión de tPA
2. Ordenar una tomografía cerebral simple de urgencia
3. Si no lo ha hecho todavía, obtener una muestra de sangre para INR/TPT/recuento de plaquetas/fibrinógeno/hemoclasificación
4. Preparar para la administración de 6 a 8 unidades de crioprecipitados con factor VII
5. Preparar para la administración de 6 a 8 unidades de plaquetas
6. Consultar a neurocirugía

dencia disponible en la actualidad sugiere que la administración de tPA por vía intraarterial tiene los mismos resultados que el tratamiento con prourocinasa. El ACCP y la AHA recomiendan trombolisis intraarterial para dos grupos de pacientes: aquellos sin anomalías en la tomografía cerebral, con síntomas de menos de 6 h de evolución y con oclusión de la arteria cerebral media demostrada por angiografía, y en pacientes con oclusión aguda de la arteria basilar sin evidencia radiológica de infarto agudo. Finalmente, se ha propuesto que la combinación de ultrasonido transcraneal y la administración intraarterial de tPA es una táctica eficaz para el tratamiento de pacientes con un evento isquémico agudo (Alexandrov *et al.*, 2004). Sin embargo, aunque un estudio demostró que el ultrasonido transcraneal aumenta en forma notable los efectos del tPA, sus resultados no han sido aún reproducidos por otros grupos.

Tratamiento endovascular

Recientemente la FDA aprobó el uso del catéter MERCI (del inglés, *Mechanical Embolus Removal for Cerebral Ischemia*) para el tratamiento de pacientes con oclusión de la arteria cerebral media las primeras 8 h después del comienzo de los síntomas (Smith *et al.*, 2005). Con este catéter se obtiene recanalización y mejoría del examen neurológico en 48% de los casos (figura 8-6). Otras formas de tratamiento endovascular son la disolución del coágulo con energía láser a través de microcatéteres al igual que la administración intraarterial de trombolíticos que ya se expuso antes.

Uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulante para el tratamiento del evento agudo

Se ha propuesto el uso de ácido acetilsalicílico para el tratamiento agudo del paciente con isquemia cerebral. Esta recomendación está basada en los resultados del estudio *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) (CAST, *Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group*, 1997) que demostró una reducción pequeña pero significativa en las recurrencias y en la mortalidad en pacientes con un evento isquémico agudo tratado con ácido acetilsalicílico. Por el contrario, el uso de heparina para el tratamiento de un paciente con un evento agudo no está justificado. De acuerdo con lo anterior, un metaanálisis reciente demostró que la administración de heparina en la fase aguda no está asociada con un mejor pronóstico, pero que al contrario, aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Cuadro 8-5. Pasos para la administración de tPA en un paciente con evento cerebrovascular isquémico agudo

1. Determinar si el paciente es elegible para recibir tratamiento con tPA (véase cuadro 8-4)
2. Obtener una tomografía cerebral simple de urgencia
3. Obtener una muestra de sangre para biometría hemática con recuento plaquetario, TP (o INR), TPT, química sanguínea, glucosa, hemoclasificación
4. Registrar la presión arterial continuamente desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias
5. Realizar un examen neurológico rápido
6. Siempre que sea posible, discutir con la familia del paciente los riesgos y beneficios de la administración de tPA
7. Comenzar la infusión de tPA: 0.9 mg/kg/IV; 10% de la dosis debe ser administrada como bolo y el 90% restante durante 1 h. La dosis máxima es 90 mg
8. Evitar el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes las primeras 24 h

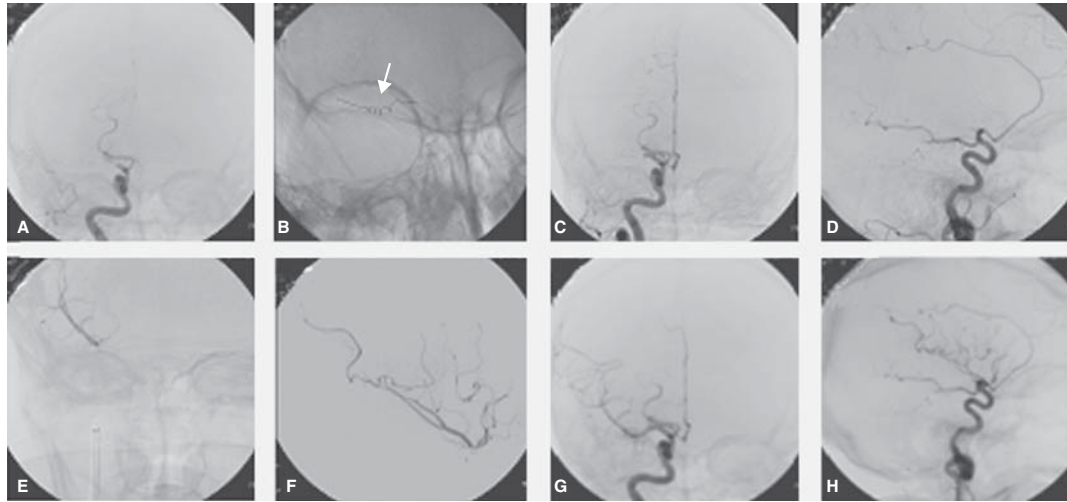


Figura 8-6. Combinación de tratamiento endovascular y trombólisis para el tratamiento de un paciente con isquemia cerebral aguda. **A)** Arteriografía cerebral en un paciente con oclusión total de la arteria cerebral media derecha. Sólo la arteria cerebral posterior es visible. **B)** Vista frontal demostrando la presencia del recuperador concéntrico del coágulo (*Concentric Retriever*; flecha). **C)** Arteriografía de seguimiento que muestra recanalización de la arteria cerebral anterior y la porción proximal de la cerebral media. **D)** Vista lateral que confirma la persistencia de la oclusión en la arteria cerebral media. **E y F)** Vistas frontal y lateral durante la inyección supraselectiva de tPA en la arteria cerebral media. **G y H)** Arteriografía final en la que se observa recanalización de la porción supraclenoidea de las arterias carótida interna, cerebral anterior y cerebral media. Nótese la persistencia de oclusión en la porción más distal de la arteria cerebral media (Cortesía del Dr. Frank Tong, Departamento de Neurorradiología, Emory University, Atlanta, GA).

Prevención y tratamiento de complicaciones médicas

Trombosis venosa profunda. Una de las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular es el tromboembolismo pulmonar. Con la administración subcutánea de heparina (5 000 U/dos veces al día) el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar disminuye 81 y 50%, respectivamente. La administración de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, 30 mg/2 veces al día/SC) es una alternativa, de manera particular en pacientes con trombosis venosa recurrente. El uso de medias de compresión neumática parece brindar la misma protección que la heparina subcutánea.

Mantenimiento de un balance nutricional adecuado y prevención de broncoaspiración y otras complicaciones médicas. En el figura 8-7 se resumen los pasos recomendados para la valoración nutricional y prevención de la broncoaspiración en pacientes con un evento isquémico agudo. Otras complicaciones médicas observadas estos pacientes son: infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, infecciones del tracto urinario, úlceras por decúbito, neumonía y contracturas. Es muy importante consultar al terapeuta físico y ocupacional tan pronto como el paciente se encuentre médicamente estable. Finalmente, para el estudio del manejo de la hipertensión intracraneal, véase el capítulo dedicado al tema en este libro.

Prevención de nuevos eventos cerebrovasculares isquémicos

La prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica comienza con la identificación y control de los diferentes factores de riesgo.

Manejo de la hipercolesterolemia

Las recomendaciones para el manejo del paciente con hipercolesterolemia se presentan en el cuadro 8-7. Debe recordarse que múltiples estudios han demostrado una disminución de hasta 25% en el riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico agudo en pacientes tratados con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas) (*The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, 1998*). La *American Heart Association* y la *American Stroke Association* (AHA y ASA) recomiendan el uso de estos medicamentos en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Igualmente, la FDA ha aprobado el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa para pacientes con enfermedad cerebrovascular, independientemente del nivel de colesterol. En este punto es importante tener en cuenta que además de su capacidad de disminuir el nivel de colesterol sérico, se ha demostrado en modelos animales que los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa tienen un efecto antiinflamatorio y neurogénico en el cerebro isquémico.

Control de la presión arterial

Como se expuso antes, la hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante para presentar un evento cerebrovascular isquémico agudo. Por una parte, una disminución de 5 a 6 mm Hg en la presión diastólica en un paciente hipertenso disminuye el riesgo de enfermedad cardíaca en 14% y de enfermedad cerebrovascular en 42%. Es importante tener en cuenta que elevaciones de la presión arterial incluso dentro del rango considerado como normal representan un aumento en el riesgo de enfermedad cerebrovascular. De acuerdo a las recomendaciones

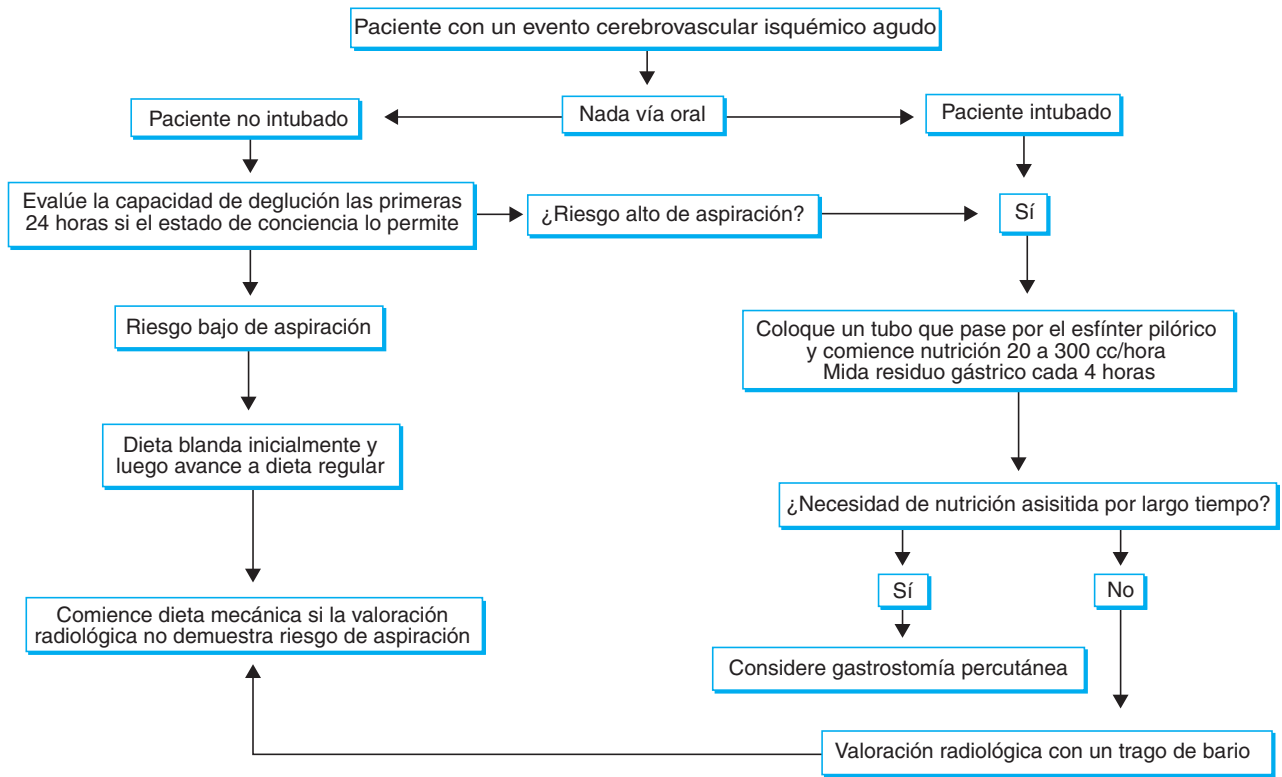


Figura 8-7. Manejo nutricional y prevención de broncoaspiración en el paciente con enfermedad cerebrovascular aguda.

del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (U.S. Department of Health and Human Services, 2004) se recomienda en promedio una disminución alrededor de 10/5

mm Hg en la presión arterial de estos pacientes, y su manteniendo por debajo de 140/90 en la población general y menos de 130/80 en pacientes diabéticos. Aunque el esquema terapéutico puede variar, se reco-

Cuadro 8-7. Guía para el manejo de la hipercolesterolemia en el paciente con enfermedad cerebrovascular

Paciente	Objetivo	Recomendación
Paciente de alto riesgo: 1. Enfermedad coronaria 2. Enfermedad cerebrovascular 3. Enfermedad vascular periférica 4. Diabetes 5. Riesgo de infarto agudo de miocardio en 10 años superior a 20%	LDL < 100 mg/dL. Sin embargo, en pacientes con muy alto riesgo (infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad cardiovascular con mal control de los factores de riesgo se recomienda una LDL < 70 mg/dL)	Tratamiento farmacológico para pacientes con LDL > 100 mg/dL
Paciente con riesgo moderado a alto: 1. Dos o más factores de riesgo para enfermedad coronaria 2. 10 a 20% de riesgo de un infarto agudo de miocardio en 10 años	LDL < 130 mg/dL	Tratamiento farmacológico si LDL 100 a 130 mg/dL
Paciente con riesgo moderado: 1. Dos o más factores de riesgo para enfermedad coronaria 2. < 10% de riesgo de un infarto agudo de miocardio en 10 años	LDL < 130 mg/dL	Tratamiento si LDL > 160 mg/dL
Paciente de riesgo bajo: 1. Uno o menos factores de riesgo para enfermedad coronaria	LDL < 160 mg/dL	Tratamiento si LDL > 190 mg/dL

mienda iniciar con una combinación de un inhibidor de la enzima convertasa y un diurético.

Uso de antiagregantes plaquetarios

Aunque la importancia de la agregación plaquetaria en el proceso de trombosis es reconocida desde hace casi 40 años, sólo el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel, y recientemente una combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico han demostrado en estudios clínicos ser eficaces para la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica (Gubitz *et al.*, 2000; Sandercock *et al.*, 2003). El consumo de ácido acetilsalicílico diario reduce el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica, muerte, o ambos, en 20 a 25%. Aunque la dosis de ácido acetilsalicílico más efectiva es todavía ampliamente discutida, se recomienda administrar 325 mg/día. En caso de continuar los síntomas, algunos neurólogos recomiendan incrementar la dosis en forma progresiva hasta 1 200 mg/día o hasta la aparición de efectos colaterales indeseados. De acuerdo con recomendaciones recientes la combinación de ácido acetilsalicílico (50 o 325 mg) y dipiridamol de liberación prolongada está recomendada (evidencia de nivel A, clase I; Adams RJ *et al.*, 2008). La utilidad del dipiridamol para prevenir eventos isquémicos en pacientes con ECV ha sido recientemente reevaluada. A pesar de la presencia de serias fallas técnicas en el diseño del estudio, el *Second European Stroke Prevention Study* (ESPS II), demostró que al término de dos años, comparado con el grupo que recibió tratamiento con placebo, la administración de ácido acetilsalicílico o dipiridamol, o una combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol, resultó en una disminución del riesgo de tener un evento cerebrovascular isquémico agudo de 18.1, 16.3 y 37%, respectivamente (Ferguson, 1996). El efecto secundario asociado con más frecuencia con el uso de dipiridamol es la cefalea, particularmente en las primeras dos semanas de tratamiento, seguida de diarrea y trastornos gastrointestinales. Aunque el uso de ticlopidina ha demostrado ser efectivo para la prevención secundaria en el paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica, la presencia de efectos secundarios indeseables (diarrea [20%], exantema [10%], disfunción hepática, neutropenia leve [2.8%] y neutropenia grave [0.4 a 3.0%]) y la disponibilidad de otros antiagregantes igualmente efectivos y más seguros, ha llevado a que el uso de este antiagregante no sea recomendado de manera rutinaria para la prevención de eventos isquémicos agudos.

El clopidogrel bloquea la activación plaquetaria por ADP, reduciendo la activación del complejo GPIIb/IIIa. El clopidogrel parece ser efectivo en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica, particularmente en pacientes con enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio concomitantes, o ambos. Su aparente superioridad sobre el ácido acetilsalicílico, como ha sido sugerido por el estudio CAPRIE parece ser más la consecuencia del diseño del estudio que un reflejo de la realidad. La dosis recomendada es 75 mg/día (CAPRIE Steering Committee, 1996). El estudio *Management of Atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent TIA or ischemic stroke* (MATCH) (Diener *et al.*,

2004) demostró que la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico no es más efectiva que el ácido acetilsalicílico solo, y que por el contrario esta combinación genera un aumento importante del riesgo de sangrado clínicamente significativo. De acuerdo con lo anterior, la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel no se recomienda para la prevención de eventos isquémicos agudos en el paciente con enfermedad cerebrovascular. Una excepción a lo anterior la constituyen pacientes con endoprótesis coronarias o con síndrome coronario agudo (recomendación de clase III; Adams RJ *et al.*, 2008).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

La enfermedad cerebrovascular hemorrágica representa de 20 a 30% de todos los casos de enfermedad cerebrovascular. Se estima que de este porcentaje, las dos terceras partes son debidas a hemorragias intraparenquimatosas (HIP) mientras que el tercio restante corresponde a casos de hemorragia subaracnoidea (HSA). La incidencia de HIP varía de acuerdo con la raza, el grupo étnico y la edad. De esta manera, se estima que las personas afroamericanas tienen una incidencia de 50/100 000 comparada con 28/100 000 en personas caucásicas y 55/100 000 en pacientes japoneses. De la misma manera, la incidencia aumenta de 11/100 000 en la población menor de 55 años de edad, a 200/100 000 en la población entre 55 y 65 años de edad, 700/100 000 entre los 65 y 74 años y 2500/100 000 en personas mayores de 85 años de edad (Flaherty *et al.*, 2005; Flaherty *et al.*, 2006b; Flaherty *et al.*, 2006c; Flaherty *et al.*, 2006a). Para su estudio la HIP puede dividirse, de acuerdo con su causa, en primaria y secundaria.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PRIMARIA

Epidemiología

La hemorragia intracerebral primaria representa aproximadamente 80% de todos los casos de HIP. La hipertensión arterial, incluyendo aquella considerada como "límitrofe" al igual que la hipertensión sistólica aislada, es el factor de riesgo más importante para presentar una HIP. También, se calcula que el riesgo de presentar una HIP aumenta de 3 a 4 veces en fumadores. Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol y la diabetes. Así, algunos estudios aislados han sugerido que bajos niveles de colesterol son también un factor de riesgo para presentar una HIP. La edad avanzada es un factor de riesgo importante, en especial para hemorragias lobares recurrentes.

Recientemente, y debido al uso de las imágenes con gradiente de eco T2, se ha identificado un grupo de pacientes con hemorragias de menos de 5 mm de tamaño (microhemorragias, MH), las cuales son el resultado de la ruptura de vasos sanguíneos pequeños en los núcleos de

la base y en las regiones subcorticales (figura 8-8). Se ha encontrado la presencia de MH en adultos mayores sanos, al igual que en pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas agudas, angiopatía amiloide, y en aquellos con diagnóstico de CADASIL. Algunos estudios han identificado la presencia de múltiples MH en 54% de los pacientes con HIP (Boulanger *et al.*, 2006). Una causa frecuente de MH y HIP es la angiopatía amiloide (AA), la cual se produce por el depósito de β -amiloide en la media y adventicia de las arterias de mediano calibre y arteriolas de las leptomeninges, así como de la corteza cerebral.

Fisiopatología

Tres eventos son fundamentales para el estudio de la fisiopatología de la HIP: la localización del hematoma, el crecimiento temprano de la hemorragia, y los cambios que se presentan alrededor del área de sangrado. En cuanto a la localización del hematoma, cerca de 50% de las hemorragias son gangliobasales, una tercera parte se localizan en los hemisferios cerebrales, y una sexta parte compromete al tallo encefálico o el cerebelo. Las hemorragias gangliobasales se presentan con mayor frecuencia en personas hipertensas, siendo el putamen el sitio más comprometido, seguido por los núcleos lenticulares y el tálamo. El compromiso de las arterias penetrantes de

pequeño calibre por la HTA con desarrollo de lipohialinosis o liposclerosis de la pared, al igual que el depósito de amiloide en la pared de las arterias de pequeño calibre con necrosis fibrinoide, formación de microaneurismas y separación concéntrica de las paredes de los vasos con apariencia de "doble barril", son los hallazgos más frecuentes en el estudio patológico de estos pacientes. El crecimiento temprano del hematoma es otro factor determinante en la fisiopatología de la HIP. Se ha encontrado que cerca de 40% de los hematomas crece en las primeras 24 h, lo cual es una causa común de deterioro neurológico en estos pacientes, y constituye un factor de riesgo de muerte o de incapacidad funcional grave (Qureshi *et al.*, 2002). Finalmente se han identificado múltiples cambios bioquímicos y funcionales alrededor del hematoma asociados con un mal pronóstico, incluyendo la formación de edema citotóxico y el desarrollo de una respuesta inflamatoria localizada.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas observados en el paciente con HIP dependen no sólo de la localización de la hemorragia sino también del aumento en la presión intracraneal asociado con el sangrado. Uno de los síntomas más frecuentes es el deterioro del estado de conciencia, especialmente en lesiones que afectan ambos hemisferios, el tálamo o la sustancia reticular activadora del tallo (Mayer y Rincon, 2005). Otro síntoma muy frecuente es la cefalea, acompañada muchas veces de náuseas y vómito. Es importante recordar que algunos pacientes presentan un deterioro gradual del estado de conciencia debido a la expansión progresiva del hematoma, lo cual sucede generalmente dentro de las primeras 3 a 6 h después del sangrado. En otros casos el deterioro del estado de conciencia es más tardío (24 a 48 h después del sangrado) y se asocia con hipertensión intracraneal producida por edema o por la extensión del sangrado a los ventrículos con desarrollo de hidrocefalia. Otro síntoma que puede observarse en estos pacientes son convulsiones (10 a 17% de los casos), especialmente en aquellos con hemorragias lobares.

Hemorragia lobar

Aproximadamente 25% de todas las HIP ocurre en la sustancia blanca subcortical (hemorragia lobar), con mayor frecuencia en la unión parietooccipital. En estos casos el hematoma se localiza en la unión córtico-subcortical, separando la sustancia gris de la blanca. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la hemorragia. En una cantidad apreciable de casos (30%) ocurren convulsiones. Entre las causas de hemorragia lobar se encuentran malformaciones vasculares ocultas, angiopatía cerebral amiloide, lesiones metastásicas, trombosis de senos venosos, coagulopatías (p. ej., trombocitopenia) y angiopatía relacionada con el uso o abuso de drogas y medicamentos. El pronóstico de estos pacientes es más favorable que en aquellos con hemorragias profundas. En contraste con lo observado en casos de hematomas intraparenquimatosos profundos, la cirugía puede ser de beneficio en algunos pacientes con hematomas lobares.

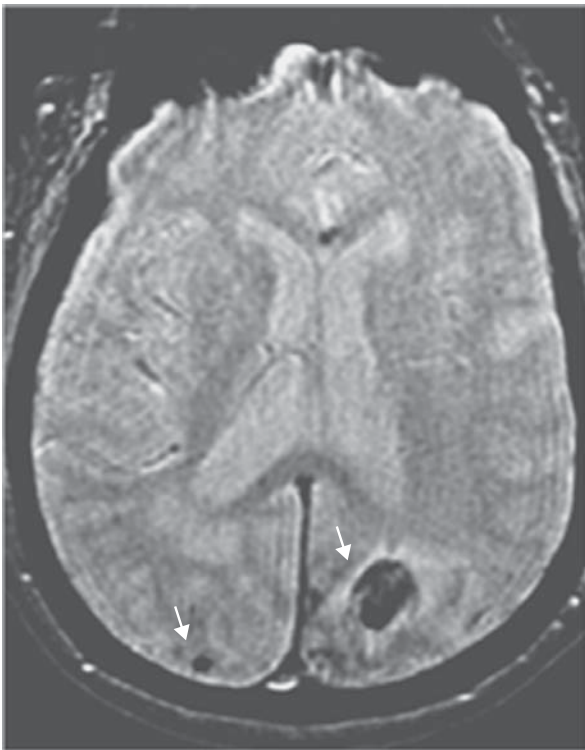


Figura 8-8. Sangrado por angiopatía amiloide. Imagen por resonancia magnética (gradiente de eco T2) con focos de sangrado por angiopatía amiloide (flechas). Cortesía del Servicio de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá; Bogotá, Colombia.

Hemorragia del putamen

En la mayor parte de estos casos hay un compromiso inicial de la parte posterior del putamen con extensión al sistema ventricular. Muchos pacientes presentan inicialmente hemiplejía densa (síndrome motor puro) que afecta la cara, el brazo y la pierna. Otros pacientes presentan también déficit sensorial con hemianopsia y afasia si el hemisferio afectado es el dominante o hemiinatención si el hematoma se desarrolla en el hemisferio no dominante. En algunos casos la mirada se desvía en forma conjugada hacia el lado del hematoma. En los pacientes con hemorragia del putamen la intervención quirúrgica no ha demostrado ningún beneficio.

Hemorragia del núcleo caudado

Los pacientes con hemorragia en la cabeza del núcleo caudado tienen una presentación clínica muy similar a la de los pacientes con hemorragia subaracnoidea: inicio súbito, cefalea intensa, rigidez de nuca y deterioro del estado de conciencia. Generalmente hay extensión al ventrículo lateral con desarrollo de hidrocefalia. El pronóstico de estos pacientes por lo regular es bueno, con resolución progresiva de los síntomas.

Hemorragia talámica

Los hematomas originados en el tálamo tienden a desplazarse anteriormente hasta la porción posterior de la cápsula interna, superiormente hasta la región parieto-temporal, lateralmente hasta el ventrículo con desarrollo de hidrocefalia obstructiva, o inferiormente hasta el mesencéfalo. Estos pacientes pueden presentar al inicio síntomas sensoriales en el hemicuerpo contralateral (síndrome sensorial puro) a menudo acompañados por hemiplejía densa (debida a la extensión capsular). La lesión mesencefálica causada por extensión caudal del hematoma produce parálisis de la mirada vertical hacia arriba y pupilas fijas. Por tanto, con frecuencia los ojos de estos pacientes se encuentran desviados hacia abajo y convergentes. En algunos pacientes se presenta un síndrome doloroso en el hemicuerpo contralateral (dolor talámico), afasia subcortical, delirio y deterioro de las funciones cognitivas superiores. Los factores que indican un pronóstico desfavorable en estos pacientes son pérdida de conciencia desde el inicio de los síntomas, extensión ventricular del hematoma y hematomas de más de 3.3 cm de tamaño. Aunque debe realizarse una ventriculostomía en los casos que desarrollan hidrocefalia obstructiva, no existe indicación quirúrgica para el drenaje de estos hematomas.

Hemorragia cerebelosa

Los hematomas cerebelosos constituyen 10 a 15% de todas las HIP y se presentan generalmente en el núcleo dentado con extensión lateral al hemisferio cerebeloso y superior hasta el vermis. Su inicio es súbito en la mayor parte de los casos, con náuseas, vómito, vértigo y ataxia. Cerca de 74% de los pacientes presenta cefalea, y en el examen neurológico con frecuencia se encuentran parálisis facial periférica, ataxia, nistagmo y parálisis ipsolateral de la mirada horizontal. Muchos de estos pacientes (50%) presentan

deterioro neurológico las primeras 24 a 48 h debido a la aparición de edema, compresión del tallo encefálico y desarrollo de hidrocefalia obstructiva. El tamaño del hematoma es un factor pronóstico muy importante: pacientes con hematomas de 3 cm o más, por lo general, tienen un pronóstico más desfavorable que aquellos con hematomas de menos de 3 cm. En general, debe considerarse al paciente con un hematoma cerebeloso como una urgencia neuroquirúrgica. Sin embargo, en algunos casos pueden seguirse clínicamente a los pacientes con hematomas pequeños (menos de 3 cm) en quienes no hay evidencia clínica o radiológica de edema o de compresión del tallo encefálico. En estos casos, el hematoma debe drenarse quirúrgicamente ante la menor evidencia de deterioro neurológico.

Hemorragias del tallo encefálico

Estas hemorragias se caracterizan por un deterioro rápido del nivel de conciencia y de signos bilaterales de disfunción del tallo encefálico. Las hemorragias del puente generalmente son producidas por ruptura de las ramas penetrantes paramedianas (figura 8-9). Estos pacientes presentan deterioro rápido del estado de conciencia, cuatriplejía y rigidez de descerebración. Las pupilas son puntiformes pero reactivas al estímulo luminoso. El mesencéfalo es un sitio muy poco común para una HIP. En los pocos casos descritos hay deterioro rápido del estado de conciencia con pupilas pequeñas y no reactivas al estímulo luminoso e hidrocefalia producida por compresión del cuarto ventrículo. En los casos de HIP que afecta el tallo



Figura 8-9. Hematoma del tallo encefálico. Imagen de tomografía axial computarizada en un paciente con hematoma hipertensivo en la región del puente con drenaje al IV ventrículo. Cortesía del Servicio de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá; Bogotá, Colombia.

encefálico, son comunes las anomalías del ritmo respiratorio y de la presión arterial.

Diagnóstico

Para el diagnóstico inicial del paciente con una HIP deben seguirse los pasos descritos en la figura 8-4. La tomografía cerebral sin contraste es el mejor método diagnóstico en la evaluación inicial de estos pacientes. Una lesión hemorrágica aparece en la tomografía cerebral como un área hiperdensa (blanca) con un coeficiente de atenuación tisular cercano de 40 a 90 unidades Hounsfield. En condiciones normales, una HIP es isodensa entre 1 y 6 semanas después del episodio de sangrado. Sin embargo, en pacientes anémicos, con una hemoglobina de 9 a 11 mg/100 mL, un área de sangrado puede tener la misma densidad del tejido cerebral adyacente, siendo por tanto casi invisible en la tomografía cerebral inicial. Aunque en general la tomografía cerebral es suficiente para diagnosticar la presencia de un hematoma intracerebral, debe recordarse que ciertas técnicas de imágenes por resonancia magnética (IRM) como por ejemplo la de gradiente de eco T2 tienen una sensibilidad muy alta para el diagnóstico de hemorragia intracerebral. Debe tenerse en cuenta que la apariencia de la hemorragia intracerebral en un estudio de IRM depende del estado de oxidación de la hemoglobina, del contenido de proteínas, de la estructura macroscópica del coágulo y de la morfología de los eritrocitos, entre otros. En general, un estudio de IRM está indicado para aclarar la causa del sangrado en pacientes en quienes el diagnóstico de hemorragia intracerebral ya se realizó mediante una tomografía axial computarizada. Tal es el caso de pacientes con malformaciones vasculares, trombosis de senos venosos o lesiones neoplásicas, entre otras, las cuales no son a menudo aparentes en la tomografía cerebral simple. El uso de la arteriografía cerebral en el proceso diagnóstico de una hemorragia intracerebral está indicado en pacientes menores de 45 años, no hipertensos, en quienes no se logra identificar la causa del sangrado (Qureshi *et al.*, 2001), o en aquellos en quienes la tomografía cerebral o las IRM sugieren la presencia de hemorragia subaracnoidea, vasculitis, calcificaciones asociadas con el hematoma, o sospecha de malformación vascular.

Pronóstico

Se ha demostrado que los siguientes factores están asociados con mal pronóstico en pacientes con HIP: edad mayor de 80 años, hematomas extensos con compromiso intraventricular, localización infratentorial y bajo puntaje en la escala de Glasgow. El cálculo del volumen del hematoma se hace con la fórmula $A \times B \times C/2$, donde A es el diámetro mayor del hematoma, B es el diámetro mayor perpendicular a A, C es el número de cortes en los que se ve el hematoma multiplicado por el espesor por los que se hagan los cortes. Debe recordarse finalmente que 38% de los hematomas crecen en más de 33% de su volumen en las primeras 3 h después del comienzo de la hemorragia.

Tratamiento

El estudio del tratamiento del paciente con una hemorragia intracerebral puede dividirse en tres fases: estabilización en la sala de urgencias, manejo en la unidad de cuidados intensivos, y tratamiento quirúrgico.

Estabilización inicial del paciente en la sala de urgencias

Como en toda urgencia médica, el primer paso para el tratamiento de estos pacientes es la estabilización de la vía aérea y el mantenimiento del equilibrio hemodinámico. En general se recomienda intubación orotraqueal en aquellos pacientes con un puntaje en la escala de Glasgow inferior a 9, al igual que en pacientes con deterioro del estado de conciencia. Se prefiere la secuencia de intubación rápida con etomidato o propofol, asociado con un relajante muscular como el vecuronio o atracuronio.

Manejo en la unidad de cuidados intensivos

Como se expuso antes, debe evitarse en estos pacientes el uso de soluciones hipotónicas. También debe procurarse mantener un estado circulatorio óptimo idealmente con solución salina a 0.9%. La vigilancia de estos pacientes debe incluir balance de líquidos, peso, presión venosa central, y osmolaridad sanguínea. El control estricto de la temperatura es muy importante, así como de la hiperglucemia o hipoglucemia (Kimura *et al.*, 2007), ya que estos factores influyen de forma negativa en el pronóstico. Para el control de la fiebre se prefiere el uso de acetaminofén y medios físicos como las sábanas heladas. Así, en casos de hiperglucemia se recomienda el uso de insulina.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Se sabe que en aproximadamente 75% de los pacientes con un evento cerebrovascular agudo existe un aumento compensador en la presión arterial. No obstante lo anterior, la hipertensión arterial maligna en el paciente con HIP debe ser tratada. Al respecto, la *American Heart Association* (AHA), recomienda tratar pacientes con presión sistólica > 180, diastólica > 105 o presión arterial media superior a 130 mm Hg (Adams Jr. *et al.*, 2003; Adams Jr. *et al.*, 2007). En estas circunstancias es preferible utilizar labetalol, esmolol, enalapril o nifedipina. Se recomienda evitar el uso de nitroprusiato por el riesgo de un aumento reflejo en la presión intracraneal debido a la venodilatación inducida por esta medicación. Debe recordarse que la presión arterial media no debe reducirse más de 15% debido al riesgo de crear un área de isquemia cerebral.

Manejo de la hipertensión intracraneal

Un análisis detallado del tratamiento de la hipertensión intracraneal se hace en el capítulo dedicado al tema en este libro. Debe aquí tenerse en cuenta que el uso de catéteres de drenaje intraventricular está indicado en aquellos pacientes con drenaje ventricular del hematoma para disminuir la presión intracraneal y para prevenir y tratar el desarrollo de hidrocefalia. Las principales complicaciones observadas con el uso de estos catéteres son las infecciones y la obstrucción por coágulos. En algunos

pacientes, la incidencia de hidrocefalia se puede disminuir con el uso intraventricular de tPA o urocinasa (Naff *et al.*, 2001; Naff *et al.*, 2000). Sin embargo, debe en este punto tenerse en cuenta que el beneficio de esta medida no ha sido ampliamente demostrado y en consecuencia su uso no se recomienda de manera rutinaria.

Uso de anticonvulsivantes

El uso de anticonvulsivantes está indicado en pacientes con hemorragia subaracnoidea concomitante con una HIP. En estos casos se recomienda tratamiento con fenitoína durante cuatro semanas después del sangrado. Otros medicamentos que también pueden utilizarse son la carbamazepina y el ácido valproico. Un análisis más detallado del uso de estos medicamentos se hace en el capítulo dedicado a *Epilepsia y Síndromes Convulsivos* de este libro.

Tratamiento hemostático

Recientemente se ha postulado que la administración del factor VII recombinante disminuye el crecimiento del hematoma en pacientes con HIP. Aunque un estudio demostró que el tratamiento con factor VII las primeras 3 h de sucedida la hemorragia es seguro (Mayer y Rincon, 2005; Mayer *et al.*, 2005), se han informado múltiples casos de isquemia miocárdica y cerebral, así como trombosis venosa profunda secundarias al uso de este medicamento. En conclusión, aunque algunos estudios respaldan el uso del factor VII en pacientes con hemorragia intracerebral, su administración rutinaria no se recomienda hasta que no se conozcan resultados de otros estudios multicéntricos controlados.

Anticoagulación

En aquellos pacientes con una HIP secundaria al uso de warfarina es necesario revertir el efecto de la anticoagulación con la administración de plasma fresco congelado o de vitamina K. Cuando la hemorragia es secundaria al uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular la reversión se hace con sulfato de protamina (cuadro 8-8). En aquellos pacientes con trombocitopenia está indicada la transfusión de plaquetas o, alternativamente, de vasopresina (0.3 µg/kg en dosis única). Finalmente, en aquellos casos en los cuales la HIP se debe al uso de tPA se

recomienda la infusión de crioprecipitado (entre 6 a 8 U) vigilando los niveles de fibrinógeno. En algunos casos está indicada la administración de plasma fresco congelado o de plaquetas en pacientes con trombocitopenia (< 100 000).

Tratamiento quirúrgico

En general, el drenaje quirúrgico abierto o mediante estereotaxia de hematomas intracerebrales no está indicado por el riesgo de inducir mayor daño neurológico sin beneficio clínico significativo (Mendelow *et al.*, 2005). No obstante lo anterior, puede considerarse la opción quirúrgica en algunos casos bien seleccionados de hematomas lobares, particularmente en pacientes jóvenes. Se recomienda considerar a las hemorragias cerebelosas, particularmente aquellas del vermis o cercanas a la línea media, como una urgencia neuroquirúrgica. Sin embargo, en algunos casos hematomas cerebelosos hemisféricos de menos de 3 cm pueden seguirse clínicamente siempre y cuando haya la opción de una intervención quirúrgica de urgencia.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL SECUNDARIA

A continuación se estudiarán las dos causas más importantes de hemorragia intracerebral secundaria, a saber la debida al uso de medicamentos y aquella producida por malformaciones vasculares, principalmente malformaciones arteriovenosas (MAV) y cavernosas (cavernomas).

Hemorragia intracerebral secundaria al uso de medicamentos

Entre los medicamentos asociados con el desarrollo de una HIP secundaria se encuentran los anticoagulantes, los antiagregantes plaquetarios, los antigripales y algunos productos con fenilpropanolamina o efedrina utilizados para disminuir de peso. El uso concomitante de cafeína, analgésicos y cocaína aumenta en forma considerable el riesgo de sangrado en estos pacientes.

Malformaciones vasculares

La clasificación actual de las malformaciones vasculares se presenta en el cuadro 8-9. En general debe considerarse que éstas son una causa cada vez más reconocida de HIP.

Cuadro 8-8. Tratamiento del paciente con hemorragia intracerebral secundaria al uso de warfarina o de heparina

Hemorragia por warfarina	Hemorragia por heparina
1. Tomar una muestra de sangre para valorar INR, TPT y recuento de plaquetas	1. Detener infusión de heparina
2. Plasma fresco congelado (15 mL/kg; 4 a 6 unidades)	2. Sulfato de protamina (1 mg por cada 100 U de heparina o 1 mg de enoxaheparina)
3. Vitamina K, 10 U, IV	3. Repetir TPT a los 10 min
4. Repetir INR hasta que el valor sea < 1.4	4. Repetir 10 mg adicionales si es necesario

Cuadro 8-9. Clasificación de las malformaciones vasculares

1. Malformaciones arteriovenosas (MAV) <ul style="list-style-type: none"> 1.1. MAV piales 1.2. MAV parenquimatosas 1.3. MAV crípticas
2. Malformaciones cavernosas
3. Malformaciones venosas
4. Fístulas arteriovenosas
5. Telangiectasias capilares

Malformaciones arteriovenosas

Las MAV son lesiones congénitas caracterizadas por la presencia de una fístula que conecta el sistema arterial directamente con el venoso, sin la presencia de capilares entre los dos sistemas (figura 8-10). Se calcula que 4.3% de la población tiene una MAV la cual es sintomática en 1.1/100 000 habitantes. Las MAV son supratentoriales en 90% de los casos, más frecuentemente localizadas en el lóbulo parietal, aunque también pueden encontrarse en el tallo encefálico, cerebelo y en el sistema ventricular. Generalmente se trata de lesiones únicas, pero en algunos casos pueden ser múltiples como en la telangiectasia hereditaria hemorrágica, y en los síndromes de Wyburn Mason, de Osler-Weber-Rendú y de Sturge-Weber.

Manifestaciones clínicas

Aunque en un grupo considerable de pacientes estas lesiones son asintomáticas, en otros se pueden manifestar con cefalea de tipo migraña (15%), convulsiones (25%), deterioro neurológico progresivo (15%), *tinnitus* pulsátil y hemorragia intracerebral (50%). En los niños la primera manifestación de estas malformaciones puede ser hidrocefalia e insuficiencia cardiaca. El riesgo anual de hemorragia intracerebral secundaria a una MAV es de 2 a 4% (Pollock *et al.*, 1996b). En contraste, el riesgo de resangrado en pacientes con antecedentes de hemorragia previa es de 17.8% (Mast *et al.*, 1997). La mortalidad es de 10 a 30%. Para calcular el riesgo de ruptura de una MAV se ha utilizado la siguiente fórmula: *riesgo de ruptura durante la vida* = $105 - \text{edad del paciente en años}$ (p. ej., el riesgo de sangrado en un paciente de 25 años es de 80%).

Patología

Estas lesiones se caracterizan por dilataciones arteriales anómalas, calcificaciones y residuos de hemosiderina. Las arterias pequeñas son deficientes en la capa muscular y las venas presentan un aumento de la capa fibromuscular debido a que la fístula produce altas presiones en el sistema venoso. En contraste, la capa elástica es débil lo cual las hace vulnerables y muy susceptibles a romperse.

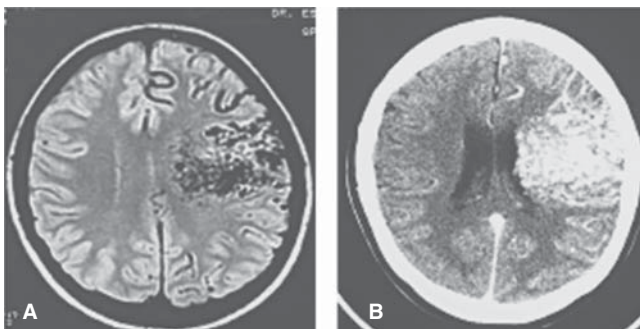


Figura 8-10. Malformación arteriovenosa. Imágenes por resonancia magnética (A) y tomografía axial computarizada (B) demostrando la presencia de una MAV en el lóbulo frontal del lado izquierdo. La TAC con medio de contraste (B) muestra una lesión hiperdensa que capta bien el medio. Cortesía del Servicio de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá; Bogotá, Colombia.

Diagnóstico

Cuando se sospecha clínicamente la presencia de una MAV es importante realizar una tomografía cerebral la cual puede mostrar un área de hemorragia (parenquimatoso o subaracnoidea). Son también comunes las áreas de calcificación. La anatomía de la lesión vascular puede estudiarse con una angiografía por resonancia magnética o con una angiografía cerebral convencional. En las IRM se pueden encontrar lesiones mixtas con aumento o disminución de la señal en T1 o en T2, así como también lesiones hipointensas en T2 debidas al depósito de hemosiderina alrededor de la lesión (figura 8-10). Las IRM se usan para evaluar la relación de la MAV con el parénquima cerebral, y para la identificación de las áreas elocuentes, incluso con técnicas de resonancia funcional. Finalmente, debe recordarse que algunas lesiones pueden no ser visibles en la angiografía, cuando se han trombosado o cuando están ocluidas por el hematoma.

Tratamiento

Para definir el tipo de tratamiento es importante clasificar la MAV de acuerdo con su ubicación, tamaño y tipo de drenaje. Para ello se ha utilizado la escala de Spetzler-Martin que se presenta en el cuadro 8-10. Se considera que pacientes con MAV grado I o II tienen un mejor pronóstico después de la cirugía (95 a 100% de éxito quirúrgico). En contraste, aunque algunos pacientes con MAV grado III tienen buen pronóstico después de la cirugía, la decisión en estos casos es más difícil. Las lesiones de grado IV y V tienen una probabilidad de éxito quirúrgico de 73 y 57.1%, respectivamente, con un mal pronóstico en 14.3% de los casos y una mortalidad cercana a 5% (Ogilvy *et al.*, 2001). En consecuencia, estas lesiones frecuentemente se consideran como inoperables. Para las lesiones grado III, IV y V se recomienda una combinación de embolización y cirugía, o radiocirugía (Jayaraman *et al.*, 2007). Además de lo anterior, debe tenerse en cuenta que las lesiones pequeñas, especialmente aquellas localizadas alrededor o dentro del sistema ventricular tienen una mayor tendencia a la ruptura. Igualmente, la localización en la región gangliobasal y la presencia de drenaje venoso profundo, suplencia arterial a través de perforantes, distribución vertebrobasilar, aneurismas intrinidales, múltiples aneurismas, y venas de drenaje únicas u obstruidas se han asociado con una mayor incidencia de

Cuadro 8-10. Clasificación de las malformaciones arteriovenosas (Spetzler-Martin)

Tamaño (cm)	< 3	1 punto
	3 a 6	2 puntos
	> 6	3 puntos
Drenaje venoso	Superficial	0 puntos
	Profundo	1 punto
Compromiso de áreas elocuentes ¹	Sí	1 punto
	No	0 puntos

¹ Áreas elocuentes: corteza sensorimotora, tálamo, hipotálamo, tallo encefálico, pedúnculos cerebelosos y núcleos cerebelosos profundos.

sangrado. Finalmente, debe recordarse que es común el hallazgo de aneurismas asociados con una MAV especialmente aquellas localizadas en el pedículo de las arterias nutricias provenientes del polígono de Willis. En cuanto al uso de técnicas de tratamiento endovascular para estos pacientes, la embolización de estas malformaciones no es efectiva. De hecho, con este procedimiento sólo se obliteran MAV pequeñas, y el riesgo de sangrado subsecuente no disminuye. En consecuencia, la embolización de una MAV está indicada en MAV pequeñas o en MAV más grandes antes de la cirugía para reducir el nido de la malformación y obliterar los vasos nutrientes, disminuyendo de esta manera el riesgo de sangrado durante el procedimiento quirúrgico. Debe tenerse en cuenta que el uso reciente de nuevas partículas adhesivas ha permitido una disminución de hasta 75% en el diámetro del nido de estas lesiones con una tasa de curación de 16%. No obstante lo anterior, el uso de esta técnica para el tratamiento de pacientes con MAV no se recomienda hasta que no se conozcan los resultados de estudios multicéntricos controlados.

En cuanto a la radiocirugía, la base teórica de esta modalidad de tratamiento es la obliteración de los vasos sanguíneos de la MAV por la radiación. No obstante lo anterior, en los casos en que la radiocirugía es útil, su efecto es tardío. Además de lo anterior, el diámetro de la MAV debe ser inferior a 3 cm. En consecuencia, ésta puede ser una técnica en pacientes con lesiones inoperables, sobre todo las localizadas profundamente, de gran tamaño, o las que se encuentren en áreas significativas. La radiocirugía disminuye el riesgo de hemorragia cerebral luego de 2 a 3 años del tratamiento, y puede mejorar el control de las crisis convulsivas y de la cefalea. Entre las complicaciones de este procedimiento se encuentra radionecrosis (2%), cefalea y convulsiones, entre otras.

Malformaciones arteriovenosas durales (fístulas durales)

Éstas son lesiones adquiridas caracterizadas por la presencia de una comunicación anormal generalmente entre ramas de la arteria carótida externa y venas de drenaje cerebral. Se ha hipotetizado que estas lesiones son el resultado de áreas de trombosis de senos durales que inducen la liberación de factores angiogénicos y la formación de nuevos canales vasculares (angiogénesis) entre el sistema venoso y el arterial. Esto resulta en un aumento en el flujo sanguíneo en los senos durales, los cuales desarrollan una vasculopatía de alto flujo caracterizada por estrechamiento de las venas durales. Este proceso induce la redistribución del flujo sanguíneo hacia otras venas corticales lo cual genera crecimiento de la malformación y aumento en la presión del sistema venoso cortical. Como se explicará más adelante, la hipertensión venosa cortical representa un riesgo alto de sangrado, y es un elemento clave para el pronóstico y tratamiento de estos pacientes. El diagnóstico se hace con una angiografía cerebral convencional. Es muy importante definir la presencia de llenado retrógrado de las venas corticales porque esta información permite la clasificación de estas lesiones en benignas (tipo I en la clasificación de Borden;

cuadro 8-11) o agresivas (tipo II y III de la clasificación de Borden; Borden *et al.*, 1995). Las lesiones tipo I representan un riesgo de sangrado o de isquemia cerebral aguda muy bajo y en consecuencia no ameritan tratamiento quirúrgico o endovascular. En contraste, las lesiones tipo II y III requieren tratamiento endovascular y quirúrgico. Como se mencionó antes, la presencia de hipertensión venosa cortical está asociada con un riesgo anual de sangrado intracraneal de 19.2%, eventos cerebrovasculares isquémicos de 10.9% y muerte de 19.3% (Davies *et al.*, 1996). En contraste, el riesgo de isquemia cerebral y hemorragia en pacientes sin drenaje venoso cortical (sin hipertensión venosa) es cercano a cero.

Malformaciones cavernosas

Éste es un grupo de malformaciones angiográficamente ocultas, formadas por canales vasculares (cavernas) delineados por una capa endotelial única con uniones interendoteliales defectuosas, lo cual aumenta su tendencia a sangrar. Aunque las cavernas están separadas por material colagenoso, la principal característica patológica de estas malformaciones es que los canales vasculares no están separados por parénquima cerebral. Es común encontrar dentro de la lesión áreas de calcificación y trombosis, en tanto que en la periferia un dato frecuente es el de zonas de hemorragia con depósito de hemosiderina, al igual que una reacción glial que en algunos casos puede formar una cápsula alrededor de la malformación. Aunque muchos consideran a estas lesiones como de origen congénito, lo cierto es que también puede formarse *de novo* particularmente en pacientes con antecedentes de radioterapia o en aquellos con angiomas venosos. Debe recordarse en este punto que la asociación entre angiomas venosos y malformaciones cavernosas es muy frecuente, lo cual ha generado la hipótesis que el aumento en la presión venosa característica de los angiomas venosos lleva a la formación de la malformación cavernosa. Existen también casos familiares asociados con mutaciones en los cromosomas 3 y 7, particularmente frecuentes en pacientes de origen latinoamericano. Clínicamente, aunque en muchos casos estas lesiones son asintomáticas (entre 44 y 95%, en algunas series), una cantidad importante de pacientes presenta convulsiones, hemorragia y déficit neurológico focal. El riesgo de sangrado anual es de 0.7 a 4.2%, siendo mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de sangrado previo, sexo femenino, embarazo y coexistencia de un angioma cavernoso. Es importante recordar que ni el tamaño de la

Cuadro 8-11. Clasificación de Borden de las malformaciones arteriovenosas durales

Tipo I	Ausencia de drenaje cortical venoso. Todo el drenaje es anterógrado a través de los senos venosos
Tipo II	Combinación de drenaje cortical venoso y drenaje anterógrado a través de los senos venosos
Tipo III	Drenaje cortical venoso sin drenaje a través de los senos venosos

lesión, ni la presencia de múltiples cavernomas aumentan el riesgo de sangrado. En general, el pronóstico después de la primera hemorragia es favorable. En contraste, la morbimortalidad es mayor en pacientes con lesiones infratentoriales o en aquellos quienes ya han presentado un sangrado previo. La angiografía cerebral de estos pacientes es casi siempre negativa. En contraste, la tomografía cerebral tiene una sensibilidad de 70 a 100% pero una especificidad de sólo 50%. La mejor técnica radiológica para el diagnóstico de estos pacientes son las IRM, particularmente con la técnica de gradiente de eco, en las cuales se demuestra la presencia de lesiones con apariencia de mora o de maíz tostado (figura 8-11). En las imágenes de gradiente de eco T2 se puede ver que estas lesiones están rodeadas de un anillo hipointenso que refleja la hemosiderina alrededor de la lesión. El diagnóstico diferencial de estas lesiones lo constituyen los oligodendrogliomas calcificados, las malformaciones arteriovenosas trombosadas o granulomas, y nódulos infecciosos o neoplásicos. En general, aquellos pacientes con malformaciones sintomáticas localizadas en áreas no significativas superficiales deben ser tratados quirúrgicamente. En contraste con lo anterior, en aquellos pacientes con lesiones asintomáticas, o sintomáticas localizadas en regiones profundas o elocuentes, se recomienda un seguimiento radiológico con IRM. En estos casos puede considerarse como una indicación quirúrgica relativa las convulsiones intratables, hemorragias múltiples, o déficit neurológico progre-

sivo. El uso de bisturí gamma para el tratamiento de estos pacientes es muy controvertido. Mientras algunos estudios han demostrado que esta técnica disminuye el riesgo de sangrado a los dos años, otros estudios han demostrado que la disminución en el riesgo de sangrado después de dos años es parte de la historia natural de estas malformaciones. En consideración con lo anterior, se recomienda el uso de bisturí gamma sólo en aquellos casos sintomáticos refractarios en los cuales no exista una indicación quirúrgica clara (Pollock *et al.*, 1996b; Pollock *et al.*, 1996a; Pollock, 1999; Pollock *et al.*, 1999a; Pollock *et al.*, 1999b; Pollock *et al.*, 2000).

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Epidemiología

Esta entidad se caracteriza por la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, con mayor frecuencia ocasionada por la ruptura de un aneurisma intracraneal (figura 8-12). La HSA ocasionada por la ruptura de un aneurisma ocurre más frecuentemente entre los 55 y 60 años de edad y representa 10% de todos los casos de enfermedad cerebrovascular. Cerca de 12% de los pacientes mueren antes de recibir atención médica, mientras que 40% de los hospitalizados mueren en los primeros 30 días después del evento agudo y 33% de los supervivientes queda con secuelas neurológicas graves. Los aneurismas sacula-

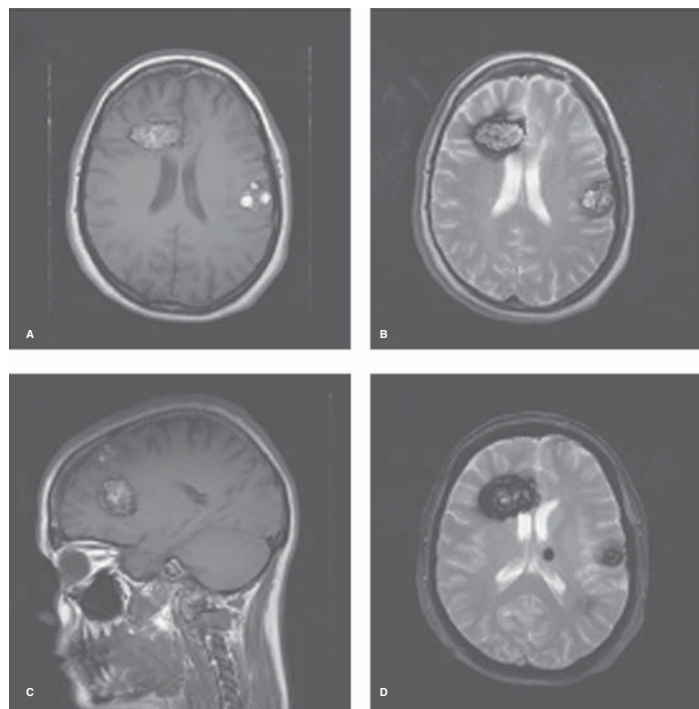


Figura 8-11. Múltiples malformaciones cavernosas en una paciente de 39 años con antecedentes de convulsiones. **A a C)** Múltiples lesiones intraaxiales multilocalizadas con varios grados de hiperintensidad en T1 y T2 debidos a la presencia de productos de degradación de la sangre en diferentes estadios. **D)** Secuencia de gradiente-eco demostrando la presencia de zonas de susceptibilidad en áreas con depósito de hemosiderina.

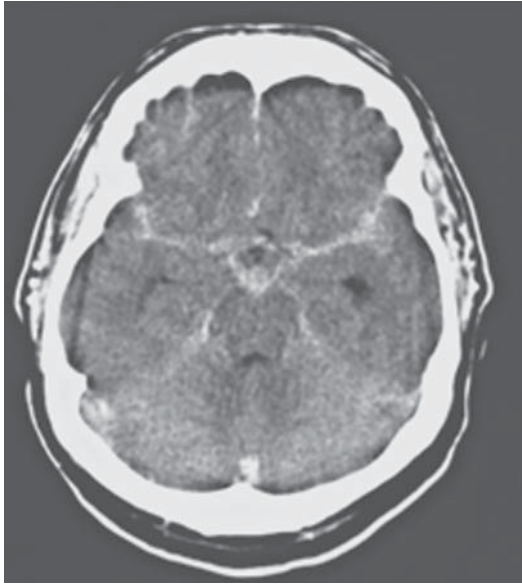


Figura 8-12. Hemorragia subaracnoidea. Tomografía axial computarizada simple en un paciente con hemorragia subaracnoidea. Nótese el compromiso de las cisternas cerebrales, con realce en la cisura de Silvio y la cisterna perimesencefálica. Cortesía del Servicio de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá; Bogotá, Colombia.

res pueden detectarse en 75 a 80% de los casos de HSA espontánea, en tanto que las MAV se identifican en 5% de los casos. En 15 a 20% de los pacientes con HSA no se halla la causa del sangrado. Otras causas menos frecuentes de HSA son traumatismo craneoencefálico, enfermedad de células falciformes, uso o abuso de cocaína, tumores y aplopejía hipofisaria. Existe también un grupo de pacientes con sangrado perimesencefálico de origen venoso (hemorragia subaracnoidea perimesencefálica de origen no aneurismático) cuyo pronóstico es favorable.

Aneurismas intracerebrales

La prevalencia de aneurismas intracerebrales en adultos es de 1 a 6%. Se calcula que 85% de los aneurismas están localizados en la circulación anterior (35% en las arterias comunicante anterior, cerebral anterior, o ambas, 30% en la arteria carótida interna en el origen de la arteria comunicante posterior y 20% en el origen de la arteria cerebral media), en tanto que 15% se encuentra en la circulación posterior (10% en la punta de la arteria basilar y en la unión de la arteria basilar con la arteria cerebelosa superior, y 5% en las arterias vertebrales en el origen de la arteria cerebelosa posteroinferior).

Clasificación

Los aneurismas intracerebrales pueden clasificarse en saculares, micóticos, disecantes, neoplásicos y ateroscleróticos. Los **aneurismas saculares** ocurren con más frecuencia en la bifurcación de las grandes arterias en la base del cerebro. Aunque inicialmente se consideraron

como lesiones congénitas, hoy se piensa que son lesiones adquiridas caracterizadas por una túnica media que puede estar ausente o ser muy delgada, y una lámina elástica interna que puede estar ausente o muy fragmentada. La pared del aneurisma, por lo general, está constituida por tejido conjuntivo hialinizado y su lumen puede estar obliterado por un trombo. En 10 a 13% de los casos se presentan múltiples aneurismas saculares en el mismo paciente. Los **aneurismas micóticos** (bacterianos o infecciosos) representan 5% de todos los aneurismas y se observan en casi 15% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Por lo general, estas lesiones se localizan en las porciones más distales de la circulación cerebral y se forman por extensión hasta la pared arterial de la infección proveniente de una lesión embólica, por embolismo bacteriano de los *vasa vasorum*, o ambos. Los **aneurismas disecantes** se forman después de un traumatismo seguido por la separación entre las láminas elástica interna y media, o media y adventicia con subsecuente formación de una lesión aneurismática. La mayoría de estos pacientes presenta complicaciones isquémicas y sólo un número reducido de ellos se manifiesta como HSA. Los **aneurismas neoplásicos** se forman por la invasión de la pared arterial por material embólico proveniente de una lesión neoplásica (p. ej., un mixoma). Los **aneurismas ateroscleróticos** se encuentran con más frecuencia en la arteria basilar, aunque también pueden ser hallados en la circulación anterior. Estos aneurismas son grandes y tortuosos, y rara vez producen HSA. Los síntomas son causados por compresión de estructuras adyacentes, embolismo u obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo.

Factores de riesgo

Aunque se han identificado múltiples factores de riesgo para la presentación de HSA, los más comunes son la hipertensión arterial, el uso de cigarrillos y anomalías genéticas.

Factores de riesgo genéticos

Algunas enfermedades del tejido conjuntivo se han relacionado con el desarrollo de aneurismas intracerebrales en grupos familiares. Éste es el caso de la forma autosómica dominante de la enfermedad poliquística del riñón, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, la neurofibromatosis tipo I y el síndrome de Marfan. Se calcula que el riesgo de HSA entre los familiares de primer grado de los pacientes con HSA debida a la ruptura de un aneurisma es cuatro veces mayor cuando se les compara con el riesgo de HSA en la población general.

Cigarrillo

El riesgo de HSA debido a la ruptura de un aneurisma entre fumadores es 3 a 10 veces más alto que entre no fumadores. Este riesgo aumenta 28 veces entre pacientes fumadoras que además usan anticonceptivos orales. Se ha postulado que el cigarrillo disminuye la actividad fisiológica de α_1 -antitripsina, lo cual produce una degradación progresiva del tejido conjuntivo de la pared arterial.

Hipertensión arterial

Se considera que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo y ruptura de aneurismas intracraneales. De acuerdo con lo anterior, en los estudios de necropsia de estos pacientes es común el hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda.

Manifestaciones clínicas

La ruptura de un aneurisma produce un aumento súbito en la presión intracraneal, con reducción de la presión de perfusión cerebral y del FSC. La presentación clínica típica es cefalea de inicio súbito, con frecuencia acompañada por náuseas y vómito, y deterioro del estado de conciencia. No obstante que en muchos casos estas manifestaciones coinciden con actividad física intensa, en una cantidad significativa de pacientes se observa HSA de origen aneurismático durante el reposo. Aunque la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo puede causar irritación de las meninges, signos de irritación meníngea se presentan horas después del inicio del sangrado. Se calcula que 25% de los casos presenta hemorragias subhialoideas de origen venoso que se localizan entre la retina y la membrana vítrea. Una tercera parte de los pacientes experimenta un episodio de cefalea intensa días o semanas antes de la HSA. Esta cefalea, también conocida como cefalea centinela, es tal vez causada por el goteo de sangre del aneurisma sin que haya una ruptura definitiva. En algunos pacientes los síntomas son producidos por compresión de estructuras cerebrales por el aneurisma. Tal es el caso del paciente con cefalea y parálisis del III par craneal debida a un aneurisma de la arteria comunicante posterior.

Complicaciones

Además del sangrado agudo, las causas más frecuentes de muerte e incapacidad en pacientes con HSA son el vasospasmo, la hidrocefalia y el resangrado, además de complicaciones cardíacas. El resangrado se presenta en la mayor parte de los casos durante las primeras 24 h. El riesgo acumulativo de resangrado en pacientes no operados es cercano a 20% durante las primeras dos semanas y 50% al cabo de seis meses. Después de este periodo, el riesgo de resangrado disminuye a 3% por año. La forma más efectiva de prevenir esta complicación es la obliteración del aneurisma y el control de la presión arterial. La incidencia de hidrocefalia en pacientes con HSA es cercana a 25%. Las causas más frecuentes de esta complicación son el bloqueo del sistema ventricular y la disminución de la absorción del líquido cefalorraquídeo debida a coágulos. En pacientes con hidrocefalia está indicado el uso de ventriculostomía, preferiblemente cuando el aneurisma ya ha sido obliterado. El vasospasmo con subsecuente isquemia cerebral es la causa más frecuente de muerte e incapacidad en pacientes con HSA. Aunque aproximadamente 60% de los pacientes presenta vasospasmo en la angiografía cerebral, sólo una tercera parte de ellos desarrolla síntomas de isquemia cerebral, de éstos una tercera parte muere y otra tercera parte queda gravemente incapacitada. Esta complicación raramente se presenta antes del tercer día y la mayor incidencia se observa entre los días 7 y 10, con resolución entre los días 10 y 14. Con

frecuencia estos pacientes presentan deterioro del estado de conciencia, cefalea, déficit neurológicos focales, o ambos. El uso de Doppler transcraneal puede ser útil para vigilar el desarrollo del vasospasmo. Velocidades superiores a 200 cm/seg en los estudios de Doppler transcraneal han sido relacionadas con un riesgo de complicaciones isquémicas debidas a vasospasmo, mientras que velocidades inferiores a 100 cm/seg tienen una baja correlación con el desarrollo de esta complicación. En algunos pacientes con HSA hay una descarga masiva de catecolaminas producida por irritación hipotalámica. Este aumento en los niveles de noradrenalina causa un incremento súbito en la poscarga cardíaca, además de mionecrosis endocárdica. Por esto, aproximadamente 60% de los pacientes con HSA desarrolla arritmias cardíacas, con una mayor incidencia durante las primeras 24 h. En un grupo considerable de casos se pueden observar cambios electrocardiográficos caracterizados por prolongación del intervalo QT, cambios en la onda P y aparición de ondas U. En algunos casos también es posible observar cambios en el segmento ST y la onda T sugestivos de isquemia miocárdica.

Diagnóstico

La tomografía cerebral simple es el primer estudio diagnóstico que debe hacerse ante la posibilidad de una HSA (figura 8-12). La sensibilidad de la tomografía cerebral para detectar sangre en el espacio subaracnoideo después del evento agudo es 90 a 95% en las primeras 24 h, 80% a los tres días, 70% a los cinco días, 50% a la semana y 30% a las dos semanas. De lo anterior se deduce que en 10% de los pacientes con HSA aguda es posible encontrar una tomografía cerebral normal. En consecuencia, ante la sospecha de HSA, si la tomografía cerebral es normal debe realizarse una punción lumbar o una angiografía cerebral. Para el diagnóstico de HSA mediante punción lumbar debe buscarse xantocromía en el sobrenadante que queda después de centrifugar el líquido cefalorraquídeo (LCR), la cual es causada por productos de descomposición de los eritrocitos. Es necesario esperar de 4 a 6 horas hasta que estos productos desciendan hasta el espacio subaracnoideo en el área lumbar. La sensibilidad del hallazgo de xantocromía en el LCR es de aproximadamente 100% entre 12 h y dos semanas después de la HSA, 70% después de 21 días y 40% después de cuatro semanas. Debe tenerse en mente que el análisis visual de la presencia de sangre en el LCR en diferentes tubos (prueba de los tres tubos) es poco sensible e inaceptablemente inespecífico. No obstante lo anterior, los datos en el LCR no deben retrasar la realización de una arteriografía cerebral en un paciente en quien clínicamente se sospecha HSA. Es muy importante realizar una arteriografía cerebral de cuatro vasos lo antes posible en todo paciente con HSA. Éste es el estudio más sensible para localizar un posible aneurisma, determinar otras anomalías vasculares (p. ej., MAV) y definir el grado de vasospasmo. Sin embargo, debe recordarse que la angiografía cerebral es normal en 10 a 15% de los pacientes con HSA secundaria a la ruptura de un aneurisma.

Tratamiento

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de HSA, debe estabilizarse al paciente antes de trasladarlo a la sala de cirugía o a la unidad de neurorradiología. Estos pacientes deben ser manejados en la unidad de cuidado intensivo neurológico, donde deben ser vigilados continuamente. Como en toda urgencia médica, deben garantizarse una vía aérea permeable, signos vitales adecuados y un estado circulatorio óptimo. Para el manejo general se siguen los mismos pasos expuestos en la figura 8-4 y explicados en el apartado *Tratamiento del paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda*. Debe prestarse especial atención a la función ventilatoria puesto que estos pacientes a menudo desarrollan puentes arteriovenosos, así como disminución de la capacidad inspiratoria y atenuación de la respuesta pulmonar normal al aumento en la resistencia de las vías aéreas. Con frecuencia es necesario intubar a los pacientes con HSA grados III o IV no sólo para garantizar una ventilación adecuada sino para proteger las vías aéreas. Como ya se explicó antes, una cantidad significativa de pacientes presenta arritmias cardíacas e incluso signos de isquemia secundarios a mionecrosis subendocárdica. Por tanto, estas personas deben ser vigiladas de manera continua y en caso de ser necesaria la administración de un inotrópico, debe preferirse la dobutamina, que aumenta el gasto cardíaco sin incrementar de manera sustancial la frecuencia cardíaca o la presión arterial. La dopamina debe utilizarse en pacientes con hipotensión arterial o insuficiencia renal.

Una proporción significativa de pacientes con HSA desarrolla hiponatremia, la cual, contrario a lo que se pensó durante mucho tiempo, es causada en la mayor parte de los casos por aumento inapropiado en la secreción del factor natriurético auricular. Estos pacientes presentan un cuadro conocido como "síndrome de pérdida de sal de origen cerebral", caracterizado por depleción del volumen intravascular. En estos casos es muy importante la administración de fluidos para mantener al paciente en estado normovolémico. En contraste, una cantidad reducida de pacientes presenta el llamado "síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética", en el cual el volumen intravascular es normal o moderadamente elevado. En pacientes con HSA e hiponatremia es preferible evitar la restricción de fluidos. En este caso debe administrarse solución salina isotónica (ocasionalmente hipertónica), para evitar la hipoperfusión cerebral y el vasospasmo producidos por la restricción de fluidos.

Tratamiento del resangrado

La mejor manera de prevenir el resangrado es la oclusión temprana del aneurisma. Aunque el uso de antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido ϵ -amino caproico) disminuye en forma significativa la incidencia de resangrado, también aumenta de manera inaceptable la mortalidad y la morbilidad debidas a complicaciones isquémicas. Por tanto, el uso de estos medicamentos no está recomendado en pacientes con HSA.

Tratamiento del vasospasmo

Se estima que aproximadamente 70% de los pacientes con HSA desarrollan vasospasmo entre los días 1 y 5 después del sangrado, el cual es sintomático en aproximadamente 33% de los casos. El vasospasmo es la causa más frecuente de deterioro neurológico entre los días 4 y 7. Por razones que se discutirán más adelante, la prevención y el tratamiento de esta complicación son mucho más fáciles en el paciente en quien el aneurisma ya ha sido ocluido. Entre los síntomas observados con mayor frecuencia en estos pacientes se encuentran disminución del estado de conciencia, confusión y déficit neurológico focal. En algunas series se ha informado que 5 a 20% de los pacientes con vasospasmo mueren debido a isquemia cerebral aguda. Aunque el ultrasonido transcraneal y la angiografía por tomografía computarizada son útiles para el diagnóstico de esta complicación, la angiografía cerebral es la mejor técnica para la identificación de vasospasmo en estos pacientes. La prevención y el tratamiento de esta complicación se basa en tres pilares básicos dirigidos a aumentar el flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos con espasmo: hipervolemia, hipertensión moderada e hiperventilación. Aunque el uso de nimodipina (360 mg/día dividido en 4 dosis) disminuye la incidencia de complicaciones isquémicas secundarias a vasospasmo, el vasospasmo angiográfico permanece sin cambio. Esto puede deberse a la disminución del vasospasmo en los vasos de pequeño calibre que no son visibles en la angiografía convencional. Por el contrario, con el uso de nicardipina se ha demostrado disminución del vasospasmo en la angiografía sin ningún cambio en el pronóstico final del paciente. En aquellos pacientes con vasospasmo sintomático refractario al tratamiento médico la administración de vasodilatadores intraarteriales (verapamilo 10 mg/kg en 10 min) (Feng *et al.*, 2002) y la angioplastia intracraneal pueden ser de beneficio. El verapamilo intraarterial puede administrarse vía cateterización cervical lo cual permite el seguimiento del paciente despierto. En general, se recomienda el uso de verapamilo para el tratamiento de aquellos vasos con vasospasmo que no se pueden alcanzar con la angioplastia.

Prevención y tratamiento de las convulsiones

La incidencia de convulsiones entre todos los pacientes con HSA es cercana a 15%, en tanto que en aquellos con HSA grados III a V es de 35%. Durante una convulsión existe la posibilidad de un incremento súbito en la presión intracraneal con subsecuente deterioro neurológico. Aunque no hay estudios que demuestren en forma definitiva su beneficio, se recomienda la administración de anticonvulsivantes de manera profiláctica a los pacientes con HSA en estadios III a V, en pacientes con aneurismas grandes de la arteria cerebral media o en los que existe un componente de sangrado intraparenquimatoso con compromiso cortical.

Tratamiento quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son la oclusión del aneurisma y la corrección de la hidrocefalia. La oclucción del aneurisma es la forma de tratamiento más

efectiva en estos pacientes. La mortalidad debida a la cirugía es cercana a 1%, mientras que la incidencia de déficit neurológico permanente es casi de 5%. Evidentemente, el estado del paciente es determinante para establecer el riesgo quirúrgico. Se ha demostrado que cuando la cirugía se retrasa, la incidencia de resangrado y complicaciones isquémicas aumenta. El mejor pronóstico se observa en pacientes sin alteración del estado de conciencia que son operados en los primeros tres días. De la misma manera, el pronóstico más desfavorable lo tienen los pacientes que son operados entre los días 7 y 14. Una operación temprana, de modo particular en pacientes en estadios I o II, mejora en forma significativa el pronóstico y disminuye la incidencia de resangrado. Otra de las razones para operar tempranamente a estos pacientes es el manejo del vasospasmo, el cual es menos deletéreo en presencia de un aneurisma que ya ha sido obliterado puesto que en muchos pacientes es necesario mantener presiones sistólicas elevadas para prevenir la aparición de complicaciones isquémicas. En pacientes en estadios III o IV con deterioro significativo del estado de conciencia, déficit neurológico grave, o ambos, el beneficio de cirugía temprana no ha sido demostrado de manera clara.

En un porcentaje significativo de pacientes los coágulos en el espacio subaracnoideo, en las cisternas, o en ambos, obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo, disminuye su reabsorción, o ambos. Una proporción grande de pacientes presenta hidrocefalia temprana, que en muchos casos se resuelve de manera espontánea. Algunos pacientes presentan hidrocefalia después de la cirugía, del periodo de vasospasmo, o de ambos (hidrocefalia tardía), la cual por lo general se manifiesta como cefalea y deterioro del estado de conciencia. En estos pacientes, así como en aquellos con hidrocefalia temprana grave o que no se resuelve espontáneamente, debe colocarse una ventriculostomía. Después de siete días, la ventriculostomía se debe cambiar para disminuir el riesgo de infección o, en muchos casos, se debe reemplazar por una derivación ventricular definitiva.

Tratamiento endovascular

El tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales ha evolucionado de una manera continua desde 1970. En 1995 la FDA aprobó el uso de resortes (*coils*) desprendibles para el tratamiento de aneurismas intracraneales. El principio básico de esta modalidad de tratamiento es la colocación de uno o varios resortes de platino dentro del aneurisma por medio de un microcatéter sin comprometer el vaso sanguíneo de origen. El resultado final es la interrupción del flujo sanguíneo cerebral en el lumen del aneurisma lo cual induce trombosis y fibrosis que es lo que finalmente evita su ruptura (figura 8-13). Debido a que ésta es una técnica menos invasiva que la cirugía, un grupo creciente de pacientes con aneurismas cerebrales son tratados de esta manera. Aunque en general todos los aneurismas localizados en el círculo de Willis pueden tratarse con un resorte intravascular, debe tenerse en cuenta que el tratamiento endovascular tiene mejores resultados en aneurismas con cuellos relativamente pequeños. En contraste, la colocación de resortes en aneurismas gigantes o de cuello amplio presenta un alto riesgo de prolapsar el resorte dentro del vaso de origen. En consecuencia, en estos casos se prefiere la intervención quirúrgica. Debe tenerse en cuenta que debido a la composición de los materiales utilizados en el tratamiento endovascular, existe de riesgo de recurrencia del aneurisma de 10 a 30%, lo cual es particularmente cierto en aneurismas gigantes o de cuello amplio.

Varias consideraciones deben tenerse en cuenta para el tratamiento del paciente con un aneurisma intracraneal. Se considera que el riesgo de resangrado de un aneurisma que no ha sido tratado es de 50% los primeros seis meses. Cabe anotar que el *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) demostró que comparado con pacientes tratados quirúrgicamente, la probabilidad de un buen pronóstico es 22.3% superior en aquellas personas manejadas con tratamiento endovascular (Molyneux *et al.*, 2002). En consecuencia, la cantidad de pacientes tratados quirúrgicamente es cada vez menor. Para el tratamiento de pacientes con aneurismas no rotos asintomáticos debe

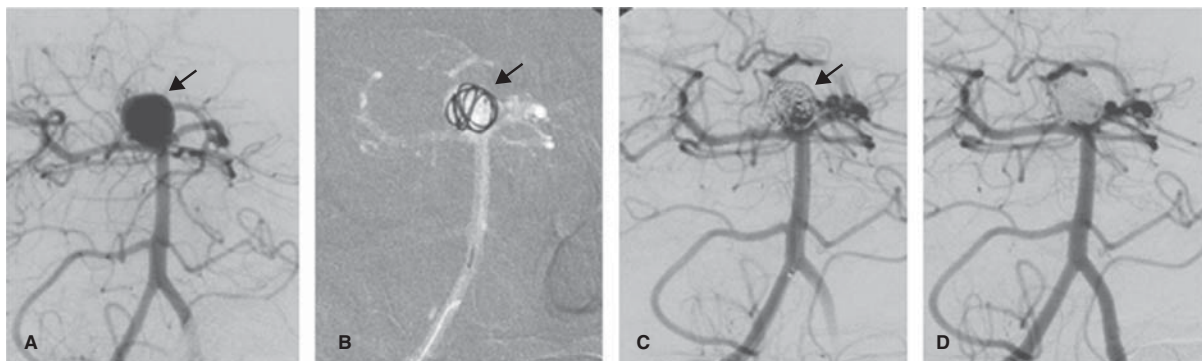


Figura 8-13. Tratamiento endovascular de un paciente con aneurisma de la punta de la arteria basilar. **A)** Angiografía que muestra la presencia de un aneurisma de la punta de la arteria basilar (flecha). **B y C)** Colocación y **(B)** distensión **(C)** de un resorte dentro del aneurisma (flecha). **D)** Angiografía después del procedimiento (Cortesía del Dr. Frank Tong, Departamento de Neurorradiología, Emory University, Atlanta, GA.)

tenerse en cuenta que el riesgo de ruptura o de enfermedad cerebrovascular isquémica aguda asociado con el procedimiento endovascular es de 3 a 5%. El *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA) demostró que aneurismas de más de 7 mm localizados en la circulación posterior (incluida la arteria comunicante posterior) tienen un riesgo de ruptura más elevado. Además de lo anterior, aquellos pacientes con aneurismas asintomáticos y con historia de ruptura aneurismática previa tienen un riesgo más alto de sangrado. En contraste, personas con aneurismas localizados en la porción intracavernosa de la arteria carótida interna tienen un riesgo bajo de ruptura (Wiebers *et al.*, 2003; cuadro 8-12). En general, los aneurismas de la porción intracavernosa de la arteria carótida interna deben tratarse si se encuentran localizados medialmente hacia la silla turca (esto aumenta el riesgo de HSA debida a penetración dural), en presencia de erosión del hueso esfenoides (aumenta la probabilidad de epistaxis intratable), o cuando el aneurisma comprime pares craneales.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una condición vascular asociada a distintos factores predisponentes, con múltiples manifestaciones clínicas y radiológicas, que afecta a pacientes en cualquier grupo de edad. Debido a lo anterior, su diagnóstico depende en gran parte de un índice de sospecha alto y de un análisis clínico adecuado. Esta patología fue considerada durante muchos años como una forma poco frecuente y hasta exótica de enfermedad cerebrovascular. La primera referencia detallada de un caso de TVC fue hecha en el año 1825 por Ribes en un paciente con carcinoma metastásico del sistema nervioso central. En 1828 Abercrombie describió el primer caso en relación con el estado puerperal y en 1898 Gowers reconoció la existencia de trombosis venosa intracranial aséptica. Desde entonces se han identificado diversas causas de TVC, inicialmente de predominio infeccioso y posteriormente de causas no infecciosas. A partir de la introducción de las imágenes por resonancia magnética

la confirmación del diagnóstico de TVC se ha facilitado y una mayor cantidad de casos y series de TVC han sido informados en la literatura (Barnett *et al.*, 1998; Barnett y Hyland, 1953).

ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO CEREBRAL

El drenaje venoso cerebral está dividido en un sistema superficial y otro profundo. El sistema superficial se origina a partir de las venas medulares intracerebrales, las cuales son venas muy pequeñas, no visibles en condiciones normales en la angiografía cerebral, que drenan hacia la corteza cerebral y los 2 cm adyacentes a la sustancia blanca subcortical. A partir de esto hay tres grupos de venas que drenan la sangre venosa desde el cerebro: las venas cerebrales superficiales, las venas cerebrales profundas y las venas de la fosa posterior (figura 8-14). El flujo venoso cerebral se dirige hacia la superficie para drenar a través de las venas cerebrales superficiales, las cuales poseen múltiples canales anastomóticos. Las venas superficiales superiores e inferiores (venas frontales, parietales y occipital lateral) drenan la mayor parte de los hemisferios cerebrales y terminan en los senos duros, principalmente en los senos longitudinal superior y transverso. La vena cerebral superficial media drena hacia el seno cavernoso. El sistema de venas cerebrales superficiales tiene numerosas anastomosis que permiten el desarrollo de una red venosa colateral en caso de trombosis de alguna de ellas. Las principales venas colaterales son la gran vena anastomótica de Trolard que conecta al seno sagital superior con las venas cerebrales medias superficiales, y la vena de Labbé que conecta la vena cerebral media superficial con el seno lateral. Las venas cerebrales profundas (venas basales y cerebrales internas) drenan sangre desde la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales y de los núcleos basales y el diencéfalo. Se unen en los ángulos de los ventrículos laterales y forman el plexo subependimario. Las venas de este plexo drenan hacia las venas cerebrales internas las cuales se unen a la gran vena de Galeno, la cual se continúa hacia el seno recto. Finalmente, las venas de la fosa posterior están divididas en tres grupos: las venas superiores que drenan hacia el sis-

Cuadro 8-12. Riesgo acumulativo (5 años) de sangrado de aneurismas previamente no rotos de acuerdo a su tamaño y localización. El grupo 1 se refiere a pacientes sin antecedentes de ruptura aneurismática, el grupo 2 está formado por pacientes con ruptura aneurismática en otra distribución vascular. (Modificado de Weibers *et al.*, 2003)

	< 7 mm		7 a 12 mm	13 a 24 mm	> 25 mm
	Grupo 1	Grupo 2			
Arteria carótida interna (porción cavernosa)	0	0	0	3.0%	6.4%
Arterias comunicante anterior, cerebral media o carótida interna	0	1.5%	2.6%	14.5%	40%
Circulación posterior o arteria comunicante posterior	2.5%	3.4%	14.5%	18.4%	50%

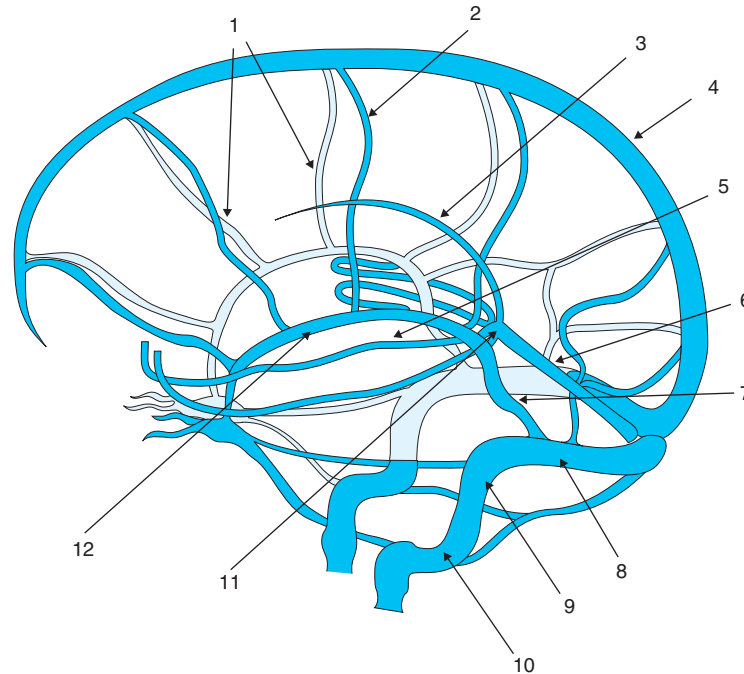


Figura 8-14. Anatomía del sistema venoso cerebral (vista lateral). 1) Venas corticales. 2) Vena de Trolard. 3) Seno sagital inferior. 4) Seno sagital superior. 5) Vena basal de Rosenthal. 6) Seno recto. 7) Vena de Labbe. 8) Seno transverso. 9) Seno sigmoide. 10) Bulbo yugular. 11) Vena de Galeno. 12) Vena cerebral media superficial.

tema galénico, las venas anteriores que drenan hacia los senos petrosos y las venas posteriores que lo hacen hacia la región de la tórcula, el seno sagital superior y el seno lateral.

Los senos venosos duros son estructuras vasculares únicas localizadas en la porción fibrosa de la duramadre. Representan separaciones revestidas de endotelio de las capas interna y externa de la duramadre craneal. El seno longitudinal superior se extiende desde el agujero ciego del hueso frontal hasta la protuberancia occipital interna; está ubicado a lo largo del borde adherente de la hoz del cerebro y es de forma triangular aumentando progresivamente de tamaño desde su origen hasta su terminación en la confluencia de los senos recto y lateral formando la tórcula de Serófilo y finalizando principalmente en el seno transverso derecho. Su porción anterior puede ser muy estrecha o incluso ausente por lo que puede confundirse en estudios neurorradiológicos con oclusión a este nivel. El seno sagital superior drena la mayor parte de la corteza cerebral y también recibe flujo de venas diploicas conectadas a las venas del cuero cabelludo por venas emisarias. Este hallazgo anatómico explica por que el traumatismo craneoencefálico local puede desarrollar trombosis de estas venas con propagación del trombo hacia los senos venosos. El seno longitudinal inferior corre por el borde libre de la hoz del cerebro, por encima del cuerpo calloso y se une a nivel anterior de la tienda del cerebelo a la gran vena de Galeno para constituir el seno recto. El seno recto corre a lo largo de la línea de la unión de la hoz y la tienda del cerebelo hacia la protuberancia occipital interna donde se continúa, por lo

general, con el seno transverso izquierdo. Los senos laterales se inician en la tórcula de Herófilo para alcanzar el bulbo de la yugular y están constituidos por dos porciones: el seno transverso localizado en el borde libre de la tienda del cerebelo y el seno sigmoideo localizado en el borde interno del proceso mastoideo. El seno lateral drena el flujo dependiente del cerebelo, del tallo encefálico y de la porción posterior de los hemisferios cerebrales. Desde el punto de vista clínico es importante conocer que este seno recibe las venas diploicas y algunas pequeñas venas del oído medio lo que explica la asociación de TVC y otomastoiditis. Los senos cavernosos se localizan uno a cada lado de la silla turca hacia arriba y afuera del seno esfenoidal. Drenan el flujo sanguíneo dependiente de la órbita a través de la vena oftálmica y de la porción anterior de la base del encéfalo a través del seno esfenoparietal y venas cerebrales medias superficiales hacia los senos petrosos inferior y superior y finalmente a la vena yugular interna. Existen numerosas variaciones anatómicas, especialmente del seno lateral, que incluyen la ausencia del seno transverso que se reemplaza por una gran vena cortical con drenaje directo hacia el seno sigmoideo, y la hipoplasia del seno lateral izquierdo.

Epidemiología

La TVC afecta a personas de cualquier edad aunque tiene cierta predisposición por sujetos jóvenes, predominantemente mujeres, debido a la relación etiológica con el embarazo y con el uso de anticonceptivos orales (cua-

dro 8-13). De acuerdo con múltiples estudios, la mayoría de los pacientes están entre 30 y 40 años de edad (Bousser *et al.*, 1985; Ferro *et al.*, 2004). Sin embargo, la TVC también puede presentarse en los extremos de la vida. De acuerdo con lo anterior, la edad promedio de aparición en una serie de 149 niños con TVC fue de seis años (Heller *et al.*, 2003). El registro canadiense de ECV en niños estima una incidencia de 0.67 por 100 000 niños por año (deVeber *et al.*, 2001). En una recolección de cinco registros europeos de ECV pediátrica, la edad promedio de incidencia en niños fue de cinco años de edad (Sebire *et al.*, 2005). En el extremo final de la vida la TVC también puede presentarse aunque la información al respecto es muy escasa. En el *International Study on Cerebral Venous Thrombosis* (ISCVT) 8% de los pacientes eran mayores de 65 años de edad (Ferro *et al.*, 2005).

Fisiopatología

La obstrucción del sistema venoso encefálico puede afectar a las venas cerebrales o a los grandes senos venosos. Con frecuencia la trombosis de venas cerebrales corticales suele producir edema en las regiones lobares del encéfalo e infartos hemorrágicos que no tienen una distribución arterial (infartos venosos), que pueden estar circunscritos o bien diseminarse ampliamente comprometiendo estructuras corticales y profundas (figura 8-15). Desde el punto de vista histopatológico se observa edema venoso, daño neuronal isquémico y hemorragias petequiales. En algunos casos la trombosis de una vena cortical puede inducir el desarrollo de pequeñas fistulas arteriovenosas adyacentes a la vena trombosada. Existe una asociación entre TVC y un cortocircuito dural. Teóricamente este cortocircuito puede ser generado por un evento que promueve angiogénesis dentro de la duramadre como puede ser en casos de infecciones, traumatismo y oclusión trombotica (Duncan y Fourie, 2005). Por otro lado, la oclusión espontánea de una fístula dural puede ocurrir al trombosarse el lado venoso y desarrollar extensión retrógrada del trombo hacia los vasos de la fístula. La trombosis en este caso puede ocasionar el desarrollo de nuevos síntomas neurológicos. Cuando la trombosis afecta el sistema profundo, las lesiones parenquimatosas afectan

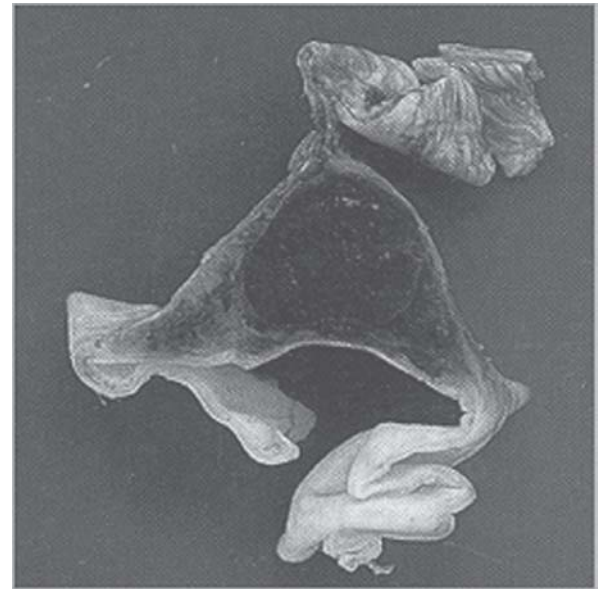


Figura 8-15. Trombosis del seno longitudinal superior. Espécimen patológico que muestra oclusión aguda del seno longitudinal superior.

ganglios basales y tálamo, por lo general, en forma bilateral (Herrmann *et al.*, 2004). En la trombosis de senos venosos el trastorno hemodinámico desencadenado por la oclusión venosa se asocia a hipertensión venosa que causa hipertensión intracraneal y disminución de la presión de perfusión cerebral.

Etiología

En el cuadro 8-13 se resumen las causas y factores predisponentes de TVC más comunes. La TVC asociada al embarazo y puerperio puede ser debida a estados protrombóticos o a hiperhomocistinemia. Debe recordarse que aunque la TVC asociada al puerperio puede presentarse desde la primera (generalmente después del tercer día) hasta la cuarta semanas del puerperio, 80% de los casos ocurre durante la segunda y tercera semanas posparto. Igualmente, la TVC que ocurre durante el embarazo se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre del mismo. El desarrollo de TVC durante el primer trimestre del embarazo es poco frecuente. Entre los estados protrombóticos asociados a TVC se encuentran la hiperhomocistinemia, la deficiencia de proteínas C y S, mutaciones de la antitrombina III, del factor de protrombina 20210 y del factor V de Leyden, al igual que el desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos (Cantu *et al.*, 2004; Ventura *et al.*, 2004; Stam, 2005). Un factor de riesgo protrombótico puede observarse en casi 85% de los pacientes con TVC. Con frecuencia un factor predisponente como traumatismo craneoencefálico o estado puerperal causa la TVC en un paciente predispuesto genéticamente. El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de desarrollar TVC, especialmente en asociación con trastornos trombofilicos (Martinelli *et al.*, 1998).

Cuadro 8-13. Causas más comunes de trombosis de senos venosos

a) Hematológicas
Trastornos protrombóticos
Hiperhomocistinemia
Deficiencia de folato
b) Cáncer
c) Traumatismo
d) Trastornos sistémicos inflamatorios
Enfermedad de Behçet
Colitis ulcerosa
Enfermedades del tejido conjuntivo
e) Infecciones
f) Embarazo y puerperio
g) Fármacos
Anticonceptivos
Quimioterapia

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la TVC son muy variables y dependen del sitio de la trombosis, su extensión y la rapidez con la que se instala. En el cuadro 8-14 se presenta un resumen de las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con TVC. La evolución clínica más frecuente antes del diagnóstico es la de tipo subagudo (2 a 6 semanas), seguido de la aguda y la menos frecuente es la crónica (Ferro *et al.*, 2004). Las manifestaciones clínicas dependen del vaso afectado; así por ejemplo la trombosis del seno longitudinal superior se acompañará de lesiones a nivel cortical y las consecuentes manifestaciones clínicas como crisis epilépticas, déficit motor, y cefalea asociada a hipertensión intracraneal entre otros.

Los tres estudios más grandes de TVC existentes, ISCVT (Ferro *et al.*, 2004), VENOPORT (Ferro *et al.*, 2001) y Clínica Mayo (Gosk-Bierska *et al.*, 2006) coinciden en señalar a la cefalea como el síntoma principal (87 a 92% de los casos). Este síntoma puede ser la única manifestación de TVC, muchas veces es grave desde el inicio y localizada o generalizada. En algunos pacientes puede observarse una cefalea de inicio súbito, generalmente unilateral. Se piensa que la etiología de este síntoma es la distensión del seno venoso trombosado. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son síndromes convulsivos, deterioro del estado de conciencia e hipertensión intracraneal. Con menos frecuencia se observan episodios isquémicos transitorios, migraña con aura, manifestaciones psiquiátricas aisladas, *tinnitus*, afeción de nervios craneales múltiple y hemorragia subaracnoidea. En aquellos casos de trombosis del sistema venoso profundo se presenta compromiso diencefálico manifestado por deterioro del estado de conciencia y alteraciones de la motilidad ocular. Sin embargo, existen casos de pacientes con oclusión del sistema venoso profundo con síndromes clínicos parciales. En estos casos los estudios neurorradiológicos son esenciales para alcanzar el diagnóstico. En conclusión, existen cuadros clínicos que en presencia de factores de riesgo predisponentes a TVC hacen sospechar el diagnóstico.

Cuadro 8-14. Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con trombosis de senos venosos

Seno afectado	Manifestaciones clínicas
Seno cavernoso	Dolor ocular y orbitario, proptosis, quemosis, parálisis oculomotora
Venas corticales	Déficit motor o sensitivo desproporcionado con frecuencia de predominio crural Crisis epilépticas parciales motoras o sensitivas
Seno sagital superior	Déficit motor unilateral o bilateral, la afeción crural es altamente sugestiva Crisis epilépticas parciales Papiledema (aislado poco frecuente)
Seno lateral	Hipertensión intracraneal (papiledema)
Sistema profundo	Coma, déficit motor bilateral, trastornos de los movimientos oculares

Diagnóstico

Como se expuso antes, el diagnóstico de TVC requiere un alto grado de sospecha clínica y el análisis de estudios neurorradiológicos apropiados. La clave para el diagnóstico consiste en la visualización del trombo a nivel del sistema venoso para lo cual el método más sensible son las IRM que permiten visualizar las alteraciones del flujo del vaso ocluido y la venografía por resonancia magnética (VRM) que demuestra la falta de señal del vaso afectado. No obstante lo anterior, algunos hallazgos en la tomografía computarizada sugieren la presencia de TVC (figura 8-16). Sin embargo, debe recordarse en este punto que una tomografía cerebral normal no descarta el diagnóstico de TVC. Entre los hallazgos tomográficos más comúnmente descritos en pacientes con TVC se encuentran el signo del cordel (hiperdensidad irregular en la cara superficial del hemisferio cerebral producida por una vena cortical trombosada), el signo de la vena o seno hiperdenso (hiperdensidad del seno trombosado que también puede observarse en casos de deshidratación, elevación del hematócrito o hemorragia subaracnoidea), el signo de delta (un defecto de llenado intraluminal en la parte posterior del seno longitudinal superior que aparece los primeros siete días después del comienzo de la TVC y que representa un trombo rodeado por contraste proveniente de canales venosos colaterales dentro de la envoltura dural (figura 8-16), la detección de venas intramedulares (hiperdensidades puntiformes o estriadas dentro de la sustancia blanca cerebral debidas a dilatación e ingurgitación de las venas medulares transcerebrales), al igual que infartos venosos y hematomas intracerebrales. Como se discutió antes, las IRM son más sensibles que la tomografía cerebral para el diagnóstico de TVC. La utilización de IRM ecoplanar permite detectar oclu-

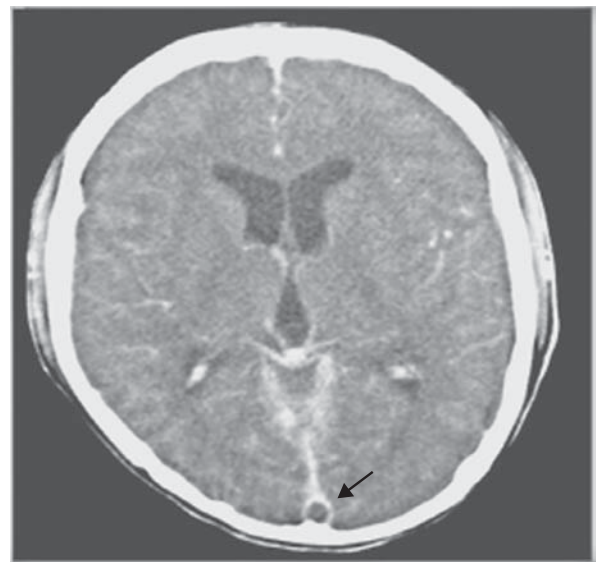


Figura 8-16. Tomografía axial computarizada de un paciente con trombosis del seno sagital superior. Nótese la ausencia de llenado del seno sagital superior en su porción posterior (signo delta, flecha).

Cuadro 8-15. Elementos para el diagnóstico del paciente con trombosis de senos venosos cerebrales

Factores predisponentes	Manifestaciones clínicas sugestivas	Hallazgos neurorradiológicos
Anticonceptivos/hormonas Embarazo/puerperio Trombofilia Cáncer Condiciones inflamatorias Traumatismo	Crisis epilépticas parciales (cara y pierna, predominantemente) Déficit motores desproporcionales (especialmente crural) Papiledema con afección motora crural unilateral o bilateral Papiledema sin focalizar Cefalea subaguda Coma, déficit motor bilateral y alteración oculomotora	Tomografía computarizada Signo delta Seno denso Resonancia magnética Hipointenso-hiperintenso Lesiones parenquimatosas

sión de senos venosos en imágenes de T2 hasta en 90% de los casos. Entre los hallazgos más comunes en los estudios de IRM se encuentra la "señal de vacío" al igual que cambios en las señales de T1 y T2 (cuadro 8-16). Los datos neurorradiológicos en los estudios por resonancia magnética varían de acuerdo con el estado de la trombosis. De esta manera, en la etapa aguda del trombo (días 0 a 5) la señal es de manera predominante isointensa en T1 e hipointensa en T2 por la presencia de desoxihemoglobina en los eritrocitos atrapados en el trombo. Un trombo venoso en la etapa aguda puede tener una intensidad de señal que emite un flujo normal. En la etapa subaguda del desarrollo del trombo (6 a 15 días) la señal es predominantemente hiperintensa en T1 y T2 debido a la metahemoglobina en el trombo (figura 8-17). La trombosis venosa crónica con recanalización incompleta puede representar un reto diagnóstico en los estudios neurorradiológicos. Hasta 15% de los pacientes con TVC son portadores de trombos en etapas crónicas. Comparada con la señal de IRM normal del parénquima, la señal del trombo es isointensa o hipointensa en T2 e isointensa en T1. Debe finalmente recordarse que la captación de gadolinio por el seno trombosado no es un indicador de permeabilidad, y que por el contrario, esta captación es debida a un trombo organizado con vascularización intrínseca. La venografía por RM no permite distinguir senos ocluidos de aquellos hipoplásicos por variantes anatómicas. Otras alteraciones observadas en las IRM de estos pacientes son edema focal (57% de los casos; figura 8-18), captación del medio de contraste (29% de los pacientes), hemorragias intracerebrales (en algunos casos multifocales), y edema bitalámico (indicador de oclusión venosa profunda del seno recto, vena de Galeno o venas cerebrales internas).

Tratamiento

El tratamiento del paciente con TVC se basa en medidas generales, control de las crisis convulsivas, manejo de la hipertensión intracraneal, anticoagulación y, en algunos casos, administración de trombolíticos y tratamiento endovascular. Las medidas generales incluyen reposo, evitar fármacos productores de hipercoagulabilidad y el mantenimiento de una hidratación adecuada. El uso de esteroides en pacientes con TVC es un tema controversial. No obstante lo anterior, el estudio ISCVT demostró que no son útiles y que por el contrario pueden ser deletéreos en algunos pacientes. El uso de anticoagulantes está dirigido a evitar la extensión y propagación del trombo, y a prevenir la trombosis venosa extracerebral al igual que la recurrencia de la TVC (Stam, 2005). Aunque existe el riesgo teórico de transformación hemorrágica con desarrollo de un hematoma intracerebral, estas complicaciones no son frecuentes si la intensidad de la anticoagulación se vigila estrictamente. Así, múltiples estudios han demostrado que la anticoagulación está asociada con una disminución significativa en la morbimortalidad de estos pacientes (Stam, 2005). En consecuencia, se recomienda anticoagulación incluso en aquellos casos con infartos hemorrágicos. Desde luego, el éxito de esta medida depende en gran parte de un seguimiento estricto de los parámetros de anticoagulación. En aquellos pacientes con deterioro neurológico a pesar de una anticoagulación óptima puede considerarse la remoción del coágulo con técnicas de tratamiento endovascular. No obstante lo anterior, debe recordarse que debido a que estos coágulos suelen ser bastante extensos, la efectividad de este procedimiento no es la mejor. Igualmente, en personas con deterioro neurológico grave en fases tempranas de la

Cuadro 8-16. Hallazgos más frecuentes en los estudios de resonancia magnética cerebral en pacientes con trombosis de senos venosos cerebrales

Técnica y características	0 a 5 días (agudo)	6 a 15 días (subagudo)	> 15 días (crónico)
Secuencia potenciada en T1			
Hiperintensa	30%	71%	39%
Isointensa	68%	29%	54%
Hipointensa	2%	0%	7%
Secuencia potenciada en T2			
Hiperintensa	25%	52%	43%
Isointensa	11%	32%	45%
Hipointensa	65%	16%	12%

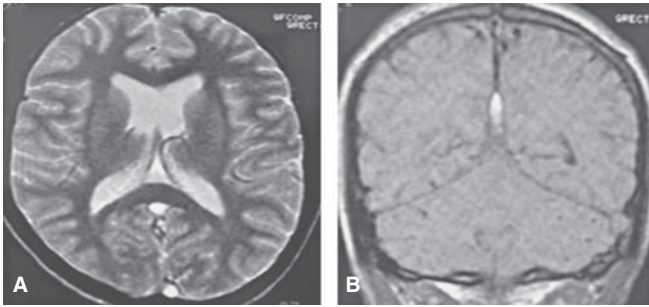


Figura 8-17. Imagen por resonancia magnética de un paciente con trombosis del seno sagital superior. **A)** Cortes en T2 con señal hiperintensa en el seno sagital superior en su porción posterior (trombo subagudo). **B)** Corte coronal en T1 que muestra hiperintensidad del seno sagital superior (trombo subagudo).

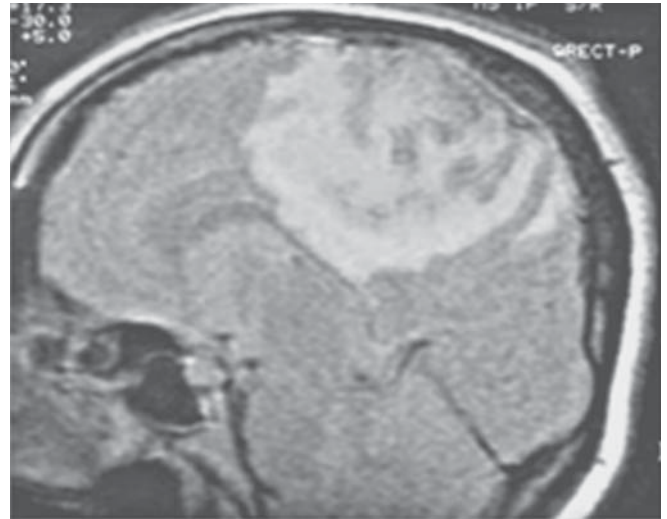


Figura 8-18. Edema cerebral secundario a trombosis de senos venosos. Imagen por resonancia magnética FLAIR que muestra la presencia de un área de edema focal asociado con trombosis venosa cerebral.

TVC, puede considerarse la administración de trombolíticos a través de microcatéteres endovasculares. Sin embargo, es conveniente recordar que no existen estudios multicéntricos controlados que permitan recomendar esta forma de tratamiento de manera rutinaria.

REFERENCIAS

- Adams RJ *et al.*: Update to the AHA/ASA. Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008;39:1647-1652
- Adams HP Jr., Adams RJ, Brott T *et al.*: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
- Adams HP Jr., del ZG, Alberts MJ, Bhatt DL *et al.*: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115:e478-e534.
- Air EL, Kissela BM: Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007;30:3131-3140.
- Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC *et al.*: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- Barnett HJ, Hyland HH: Noninfective intracranial venous thrombosis. *Brain* 1953;76:36-49.
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M *et al.*: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339:1415-1425.
- Billir J, Feinberg WM, Castaldo JE *et al.*: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998a;29:554-562.
- Billir J, Feinberg WM, Castaldo JE *et al.*: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998b;97:501-509.
- Borden JA, Wu JK, Shucart WA: A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *J Neurosurg* 1995; 82:166-179.
- Bose A, Hartmann M, Henkes H *et al.*: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38: 1531-1537.
- Boullanger JM, Coutts SB, Eliasziw M *et al.*: Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:911-914.
- Boussier MG, Chiras J, Bories J *et al.*: Cerebral venous thrombosis - a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
- Brott T, Tomsick T, Feinberg W *et al.*: Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke* 1994;25:1122-1129.
- Cantu C, Alonso E, Jara A *et al.*: Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-1794.
- CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in

- 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T *et al.***: Carotid endarterectomy -an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
- Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J *et al.***: The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-1493.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H *et al.***: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW *et al.***: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
- Connors JJ III, Wojak JC**: Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999;91: 415-423.
- Davies MA, TerBrugge K, Willinsky R *et al.***: The validity of classification for the clinical presentation of intracranial dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 1996;85:830-837.
- Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ *et al.***: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prollyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
- De Veber G, Andrew M, Adams C *et al.***: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM *et al.***: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
- Duncan IC, Fourie PA**: Imaging of cerebral isolated cortical vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 2005;184:1317-1319.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A *et al.***: The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007;68:2099-2106.
- Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL *et al.***: Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1284-1290.
- Ferguson JJ**: Second European Stroke Prevention Study. *Circulation* 1996;93:399.
- Ferro JM, Canhao P, Bousser MG *et al.***: Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005;36:1927-1932.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J *et al.***: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
- Ferro JM, Correia M, Pontes C *et al.***: Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH *et al.***: Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
- Fiorella D, Levy EI, Turk AS *et al.***: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P *et al.***: Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006a;66: 1182-1186.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P *et al.***: Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006b;5:197-201.
- Flaherty ML, Woo D, Broderick J**: The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2006c;66:956-957.
- Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M *et al.***: Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:934-937.
- Goldstein LB**: Acute ischemic stroke treatment in 2007. *Circulation* 2007;116:1504-1514.
- Gomez CR, Misra VK, Campbell MS *et al.***: Elective stenting of symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:971-973.
- Gorelick PB**: Distribution of atherosclerotic cerebrovascular lesions. Effects of age, race, and sex. *Stroke* 1993;24:116-119.
- Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr *et al.***: Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67:814-819.
- Greenspon AJ, Hart RG, Dawson D *et al.***: Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1617-1622.
- Gubitz G, Sandercock P, Counsell C**: Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000029, 2000.
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD**: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
- Hakim AM**: The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987;14:557-559.
- Halliday AW, Thomas D, Mansfield A**: The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-710.
- Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO**: The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). *Int Angiol* 1995;14:18-20.
- Hass WK, Fields WS, North RR *et al.***: Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA* 1968;203:961-968.
- Heller C, Heinecke A, Junker R *et al.***: Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-1367.
- Herrmann KA, Sporer B, Yousry TA**: Thrombosis of the internal cerebral vein associated with transient unilateral thalamic edema: a case report and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1351-1355.
- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL *et al.***: Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28:2376-2381.
- Homma S, Sacco RL**: Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR *et al.***: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
- Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM *et al.***: Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? *Stroke* 2007;38:325-329.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ *et al.***: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006a;113:555-563.

- Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI et al.:** Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006b;67:1275-1278.
- Kieffer SA, Takeya Y, Resch JA et al.:** Racial differences in cerebrovascular disease. Angiographic evaluation of Japanese and American populations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967;101:94-99.
- Kimura K, Iguchi Y, Inoue T et al.:** Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007;255:90-94.
- Marler JR, Goldstein LB:** Medicine. Stroke-tPA and the clinic. *Science* 2003;301:1677.
- Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al.:** High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
- Mas JL et al.:** Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
- Mast H, Young WL, Koennecke HC et al.:** Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997;350:1065-1068.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al.:** Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-785.
- Mayer SA, Rincon F:** Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005;4:662-672.
- Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK et al.:** Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community.* *Mayo Clin Proc* 1999;74:862-869.
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM et al.:** Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-397.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I et al.:** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-1274.
- Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA et al.:** Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-Day survival. *Stroke* 2000;31:841-847.
- Naff NJ, Williams MA, Rigamonti D et al.:** Blood clot resolution in human cerebrospinal fluid: evidence of first-order kinetics. *Neurosurgery* 2001;49:614-619.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators:** Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I et al.:** AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 2001;32:1458-1471.
- Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ:** Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001;94:699-703.
- Pollock BE:** Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:281-290.
- Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD et al.:** Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1996b;27:1-6.
- Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD et al.:** Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996a;38:652-659.
- Pollock BE, Garces YI, Stafford SL et al.:** Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000;93:987-991.
- Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ et al.:** The Mayo Clinic gamma knife experience: indications and initial results. *Mayo Clin Proc* 1999a;74:5-13.
- Pollock BE, Nichols DA, Garrity JA et al.:** Stereotactic radiosurgery and particulate embolization for cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 1999b;45:459-466.
- PROGRESS Collaborative Group:** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- Qureshi AI, Hanel RA, Kirmani JF et al.:** Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002;13:355-370.
- Qureshi AI, Safdar K, Patel M et al.:** Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke* 1995;26:1995-1998.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP et al.:** Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-1460.
- Sacco RL, Kargman DE, Gu Q et al.:** Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14-20.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al.:** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- Sandercock P, Gubitz G, Foley P et al.:** Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000029, 2003.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders DE et al.:** Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-489.
- Shah MV, Biller J:** Indications for treatment of symptomatic atherosclerotic carotid artery disease. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:235-246.
- Smith WS, Sung G, Starkman S et al.:** Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
- SSYLVA Study Investigators:** Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
- Stam J:** Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-1798.
- Sundt TM Jr., Smith HC, Campbell JK et al.:** Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis. *Mayo Clin Proc* 1980;55:673-680.
- The EC/IC Bypass Study Group:** Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group:** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group:** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.

- The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization.
- The World Health Report 2003: Shaping the future. Geneva. World Health Organization.
- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K et al.:** Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke* 1995; 26:361-367.
- U. S. Department of Health and Human Services: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206.
- Vallejo E, Yepes M:** Enfermedad cerebrovascular. En: Toro J, Vallejo E (eds.): *Tratado de neurología clínica*. Santa Fe de Bogotá. Editorial Lerner Ltda., 1994;208-209.
- Ventura P, Cobelli M, Marietta M et al.:** Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:153-159.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III et al.:** Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-110.
- Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA et al.:** Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-1555.
- Wong KS, Huang YN, Yang HB et al.:** A door-to-door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China. *Neurology* 2007;68:2031-2034.
- Wong KS, Li H:** Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2003;34:2361-2366.
- Wong KS, Li H, Lam WW et al.:** Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. *Stroke* 2002;33:532-536.
- Yepes MS:** Thrombolytics and neuroprotective agents in the treatment of the patient with an acute cerebrovascular ischemic accident. *Rev Neurol* 2001;32:259-266.

Epilepsia y síndromes convulsivos

Luis Carlos Mayor, Jaime Godoy, Walter González

EPILEPSIA

La epilepsia es uno de los trastornos más frecuentes que se atiende en la consulta médica de neurología; su prevalencia puede oscilar entre 4 y 8 personas por cada 1 000 habitantes (Hauser *et al.*, 1991), e incluye diversos tipos de crisis y síndromes epilépticos. Se calcula que hay cerca de 50 millones de personas con epilepsia en el mundo y que 80% de los pacientes vive en países pobres (Scott *et al.*, 2001). Aproximadamente, 3% de la población tiene el diagnóstico de epilepsia en algún momento de su vida (Hauser y Kurland, 1975), desde el recién nacido hasta el adulto mayor. Se presenta con más incidencia en el adulto mayor, seguido en frecuencia por los niños (Brodie, 2005; Bergey, 2004).

Por definición, se considera que una persona tiene epilepsia cuando presenta dos o más crisis convulsivas que se vuelven recurrentes, las cuales no son originadas por una alteración médica, como ocurre en las crisis febriles, supresión de alcohol o alteración metabólica, entre otras. La frecuencia de las crisis varía según el diagnóstico sindromático, la causa de la epilepsia o ambos pueden presentarse desde unas pocas crisis aisladas, como en la epilepsia rolándica benigna, hasta múltiples crisis en un solo día, como ocurre en el síndrome de West.

Una crisis epiléptica es la manifestación clínica de una actividad eléctrica cerebral hipersincrónica y excesiva; la mayor parte de las veces es autolimitada y cede espontáneamente. Cuando esto último no ocurre, la crisis se hace continua y prolongada, constituyendo una de las formas del estado convulsivo.

Con el término "crisis convulsiva" suele denominarse a aquellas que tienen una manifestación motora prominente como las tónico-clónicas, las mioclónicas, o una crisis focal motora. A las crisis de ausencia y las parciales complejas, en donde la actividad motora no es lo más importante, se les denomina "crisis no convulsivas" o "crisis epilépticas no convulsivas".

Una característica importante de las crisis epilépticas es que éstas siempre son estereotipadas, lo que implica

que la forma de presentación entre una crisis y la otra es siempre igual o muy parecida, lo cual hace más fácil su reconocimiento y diagnóstico. Durante el periodo ictal de una crisis epiléptica, cerca de 97% de los pacientes tiene los ojos abiertos. Esta situación facilita hacer un diagnóstico diferencial con otros eventos como los síncope o seudocrisis. La duración de las crisis es variable, al igual que las manifestaciones clínicas; las crisis tónicas, atónicas y de ausencia duran unos pocos segundos, las tónico-clónicas cerca de un minuto, y las parciales complejas alrededor de 1.5 a 2 min.

Debido a la amplia variedad de manifestaciones de las crisis epilépticas, y con el fin de tener una comunicación adecuada y uniforme, se han realizado diferentes clasificaciones; las más usadas son la clasificación basada en el tipo de crisis y una más reciente en síndromes epilépticos. Ambas se usan mucho y han permitido un mejor enfoque del paciente con epilepsia.

La clasificación basada en el tipo de crisis epiléptica se realizó para facilitar la descripción de las crisis y poder establecer una terapéutica adecuada. En esta clasificación se tomaron en cuenta dos aspectos: la descripción clínica del episodio y el registro electroencefalográfico durante el episodio ictal y durante el periodo libre de crisis, o interictal. Según esta clasificación, las crisis epilépticas se dividen en tres grandes grupos: parciales, generalizadas y no clasificables (cuadro 9-1). También puede clasificarse la epilepsia en idiopática o de origen genético, sintomática, cuando existe una alteración o lesión estructural cerebral y criptogénica en la cual no se encuentra una causa conocida pero se piensa que existe (Kwan y Brodie, 2000).

CRISIS PARCIALES (FOCALES)

Las crisis parciales, también denominadas focales, son las crisis epilépticas más frecuentes, sobre todo en adultos. Tienen su inicio en un lugar determinado de la corteza cerebral (figura 9-1), pudiendo irradiarse hacia otras

Cuadro 9-1. Clasificación de las crisis convulsivas

- 1. Crisis generalizadas**
 - a) Tónico-clónicas
 - b) Tónicas
 - c) Clónicas
 - d) De ausencia:
 - Con alteración sólo de la conciencia
 - Con automatismos
 - Con componente clónico
 - Con componente tónico
 - Con componente atónico
 - Con componente autonómico
 - e) Mioclónicas
 - f) Atónicas
- 2. Crisis parciales**
 - a) Simples
 - Motoras:
 - Sin marcha
 - Con marcha (jacksoniana)
 - Versivas
 - Posturales
 - Fonatorias
 - Afásicas
 - Sensitivas:
 - Sin marcha.
 - Con marcha (jacksoniana)
 - Sensoriales:
 - Visuales
 - Auditivas
 - Vertiginosas
 - Gustativas
 - Olfatorias
 - Autonómicas (incluyendo epigastralgia, sudoración, palidez, midriasis, entre otras)
 - Psíquicas:
 - Disfásicas
 - Dismnésicas
 - Cognitivas
 - Afectivas
 - Ilusiones
 - Alucinaciones estructuradas (música, escenas)
 - b) Complejas:
 - Crisis parcial simple con evolución a crisis parcial compleja
 - Crisis parcial compleja
 - c) Con generalización secundaria:
 - Crisis parcial simple con generalización a crisis tónico-clónica
 - Crisis parcial compleja con generalización a crisis tónico-clónica
 - Crisis parcial simple que evoluciona hacia parcial compleja y luego tónico-clónica generalizada
- 3. Crisis no clasificables**
 - a) Crisis del recién nacido (pedaleo, apnea)
 - b) Crisis en donde la falta de historia clínica no permite clasificarlas como parciales o generalizadas

zonas del cerebro y, en algunas ocasiones, generalizar en forma secundaria. La manifestación clínica depende del lugar en donde se origina la actividad epileptiforme (foco) o al cual se irradia esta descarga. Por lo tanto, una crisis puede empezar en un área de la corteza cerebral aparentemente silenciosa, por ejemplo, el polo frontal donde estaría el foco epileptogénico, y manifestarse como una crisis focal motora al irradiarse hacia la región motora prerrolándica.

Las crisis parciales se clasifican como parciales simples o parciales complejas, dependiendo de si existe o no alteración de la conciencia, definida como la capacidad o

incapacidad para responder de manera normal a los estímulos externos o la dificultad en la percepción o en la reacción a un estímulo determinado (Wyllie, 1993). En las crisis parciales simples se preserva el estado de conciencia y el paciente puede reconocer la crisis y narrarla posteriormente. En las crisis parciales complejas se presenta una alteración de la conciencia, con amnesia del episodio, y son los familiares los testigos y quienes pueden aportar información sobre el inicio y la manifestación clínica de la crisis.

Con pocas excepciones, como ocurre en las crisis parciales benignas de la infancia, se considera que la mayor parte de las crisis focales son sintomáticas, por lo que siempre deben realizarse estudios de imágenes diagnósticas, como RM (resonancia magnética) de cerebro. Estas imágenes deben practicarse con cortes especiales para visualizar las circunvoluciones, especialmente en niños, y las amígdalas e hipocampos de los lóbulos temporales en los adultos, ya que muchas de las crisis epilepticas del adulto joven se originan en el lóbulo temporal.

En el tratamiento farmacológico de las crisis parciales simples y complejas, con o sin generalización, son efectivos todos los anticonvulsivos, con excepción de la etosuximida. Dentro de los más usados y considerados como de primera línea están la carbamazepina, la difenil-hifenitoína, la oxcarbazepina y el ácido valproico. En fecha reciente, los nuevos anticonvulsivos se están usando mucho debido a su efectividad, a su utilidad en grupos especiales de pacientes, y a la presencia de menos efectos adversos.

CRISIS PARCIALES SIMPLES

Como se señaló, las crisis parciales simples son aquellas que se inician en cualquier lugar de la corteza cerebral con preservación de la conciencia durante la crisis, salvo que la descarga epileptiforme se irradie a otras regiones del cerebro y evolucione a una crisis parcial compleja o se generalice de manera secundaria. Las crisis parciales simples son también conocidas como el "aura" de la crisis o el aviso de inicio de un evento epileptico. Esta denominación de aura es comúnmente referida en la literatura anglosajona, aunque también con mucha frecuencia la mencionan los pacientes para referirse a sus crisis.

La manifestación clínica de la crisis depende del lugar en que se origina o al lugar hacia donde se irradia. Por esta razón, las crisis parciales pueden ser motoras, somatosensoriales, autonómicas, vertiginosas o psíquicas. En general, la alteración del lóbulo frontal se manifiesta como una crisis motora con afección de una parte o de todo un hemisferio; en algunas ocasiones, con marcada actividad motora (hipermotora). Las crisis del lóbulo parietal se manifiestan con síntomas sensitivos, las occipitales con fenómenos visuales, y las temporales con alucinaciones visuales elaboradas, sensación de angustia, *déjà vu*, alucinaciones olfatorias, entre otras.

El electroencefalograma (EEG) suele mostrar descargas epileptiformes focales, aunque no necesariamente referidas a la región donde se inicia la crisis, lentificación



Figura 9-1. Descargas de punta onda lenta en región temporal posterior izquierda (T5) en un paciente con crisis parciales complejas.

focal de los ritmos de fondo o ambas (figura 9-2). En algunos casos, las descargas pueden aparecer en forma generalizada, en especial cuando ocurre una generalización secundaria o cuando las crisis se originan en la región medial de los hemisferios cerebrales. En otros casos, sobre todo en el adulto mayor con epilepsia y en las crisis originadas en las zonas profundas del cerebro, en donde no hay acceso fácil para los electrodos de superficie del EEG (áreas mesiales, orbitofrontal, entre otras). Las descargas epileptiformes pueden no estar presentes en registros electroencefalográficos repetidos, incluyendo estudios de videoelectroencefalograma (video-EEG), durante un evento ictal.

Tipo de crisis y manifestaciones clínicas

Crisis motoras. Estas crisis se caracterizan por actividad motora con movimientos rítmicos, repetitivos en sacudidas, denominados "clónicos", o como una contracción sostenida denominada "tónica", que puede ser en flexión o en extensión. Estas contracturas llevan a diferentes posturas de una o varias extremidades, y pueden afectar la cabeza, cara o músculos extraoculares, ocasionando desviaciones de la mirada hacia un lado. Las crisis motoras pueden quedarse confinadas al sitio donde se inician, sin progresión (sin marcha) o progresar por todo un hemisferio (con marcha o "jacksoniana"). En este último caso, una crisis focal motora puede aparecer en la cara o la extremidad superior e irradiarse hacia la pierna del

mismo lado, o comenzar en la extremidad inferior y gradualmente afectar el brazo y luego la cara. Algunas veces, las crisis se presentan como una marcada actividad motora bilateral principalmente de los músculos proximales, de muy corta duración y acompañada muchas veces de una postura distónica; estas crisis se denominan hipermotoras (Luders, 2000). Las crisis motoras pueden presentarse con fenómenos negativos como anartria, hemiparesia o parestesia transitoria de una extremidad; por lo general, este déficit motor ocurre en el estado posictal de una crisis, denominándose parálisis de Todd.

Crisis sensitivas. Estas crisis son poco frecuentes y suelen ser la manifestación de una actividad ictal que afecta el lóbulo parietal. Se manifiestan como adormecimiento y hormigueo con progresión del trastorno sensitivo (con marcha) o, rara vez, como un dolor referido sólo a una parte del cuerpo (sin marcha). A menudo, estas crisis se acompañan también de un componente focal motor debido a su irradiación hacia el lóbulo frontal.

Crisis auditivas. Son alucinaciones que se presentan como sonidos simples o elaborados, voces claramente definidas o ininteligibles, tinnitus, entre otros; la mayor parte se origina en la neocorteza (neocórtex) del lóbulo temporal. Se diferencian de las alucinaciones de origen psiquiátrico porque son siempre iguales y el paciente tiene autocrítica sobre la alucinación, son egodistónicas.

Crisis visuales. Cuando las crisis afectan el lóbulo occipital, se presentan con fenómenos visuales que consisten en luces brillantes o de colores, escotomas, imágenes

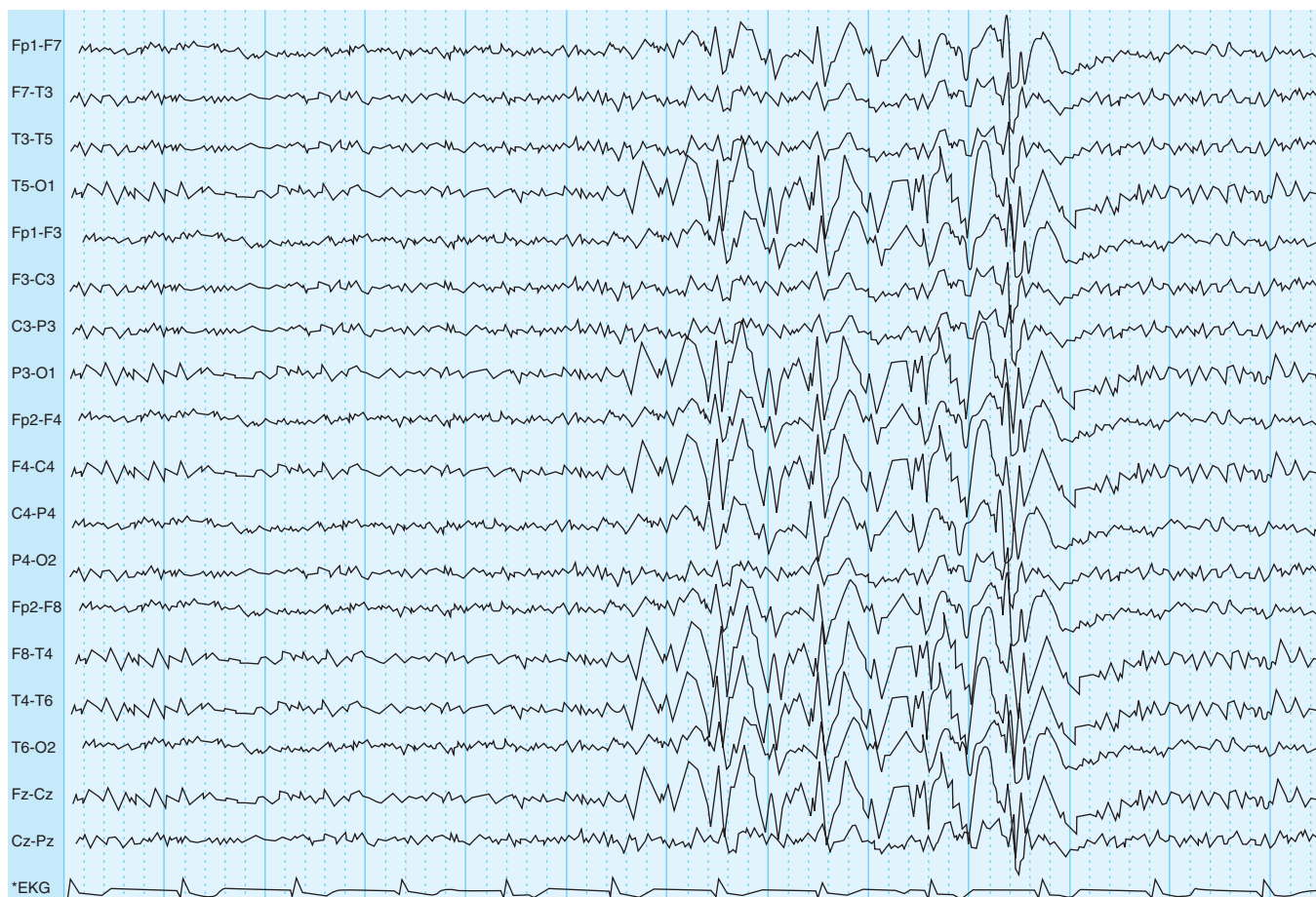


Figura 9-2. Descargas de puntas frontales derechas con generalización secundaria.

nes de figuras geométricas y alucinaciones visuales muy elaboradas. En ocasiones, son difíciles de distinguir de las crisis parciales psíquicas o de crisis parciales complejas, cuando son originadas o involucran el lóbulo temporal. Algunas veces, las crisis visuales se manifiestan con síntomas "negativos", como una hemianopsia o amaurosis.

Crisis gustativas. Se caracterizan por sensación de sabores amargos o ácidos y, rara vez, salados.

Crisis olfatorias. La mayor parte es referida como percepción de olores desagradables y, algunas veces, como olor a "caucho quemado"; se originan en el *uncus* del hipocampo por lo cual son también denominadas crisis uncinadas.

Crisis vertiginosas. Sensación de rotación, mareo o vértigo. Pueden originarse en los lóbulos parietal, temporal y rara vez en el occipital.

Crisis autonómicas. Consisten en sensación de palpitaciones, epigastralgia, náuseas y piloerección.

Crisis psíquicas. Se manifiestan como sensación de miedo, ansiedad, angustia, despersonalización, sensación de haber experimentado ya una situación nueva (lo ya visto o *déjà vu*), o de nunca antes haber vivido una situa-

ción rutinaria y sentirla como desconocida, (lo jamás visto o *jamais vu*), alucinaciones visuales o auditivas complejas, por ejemplo, escuchar una melodía o ver determinada escena. Con frecuencia, las crisis implican alteración del complejo amígdalo-hipocampal de lóbulo temporal (Mayor, 2003).

Algunos diagnósticos diferenciales de las crisis parciales simples son: migraña, isquemia cerebral transitoria, amnesia global transitoria, clono, tics, parasomnias y otros trastornos del sueño (como las alucinaciones del periodo de somnolencia o inicio del sueño y las del despertar), y trastornos psiquiátricos como las pseudocrisis.

CRISIS PARCIALES COMPLEJAS

Las crisis parciales complejas (CPC) pueden manifestarse desde su inicio con desconexión del medio o pueden presentarse como una crisis parcial simple, en la cual el paciente recuerda los síntomas iniciales para luego evolucionar a una crisis parcial compleja. Estas crisis pueden empezar en cualquiera de los lóbulos cerebrales; en 70%

de los casos en el lóbulo temporal, en especial en la región mesial; un 20% en el frontal, y el restante 10% en el occipital o parietal.

Con frecuencia, las crisis parciales complejas se acompañan de movimientos estereotipados denominados automatismos, los cuales pueden afectar la cara o la boca, con acciones como chupeteo, masticación o deglución como si la persona estuviera comiendo. Estos síntomas son más comunes en las crisis originadas en el lóbulo temporal, especialmente si hay alteración de su parte medial (complejo amígdalo-hipocámpal). También puede haber automatismos de las manos; en este caso, el paciente las frota entre sí o intenta coger objetos cercanos, siendo éstos los llamados, automatismos de búsqueda. Las crisis parciales complejas originadas en el lóbulo frontal se caracterizan por hiperactividad motora con vocalización. Éstas son las crisis más frecuentes durante el sueño, se presentan múltiples veces en un mismo día. Las crisis parciales pueden propagarse al resto de la corteza cerebral, terminando en una crisis generalizada; este fenómeno se conoce como generalización secundaria, y a menudo se confunde con una crisis generalizada tónico-clónica.

El diagnóstico diferencial más importante de las crisis parciales complejas se hace con las crisis de ausencia, en especial cuando el paciente es niño o adolescente, con

la amnesia transitoria total, con los trastornos del sueño, y con un trastorno psiquiátrico.

En el caso de las crisis parciales complejas, un primer EEG muestra puntas en 50% de los casos; sin embargo, electroencefalogramas repetidos y con privación de sueño pueden mostrar actividad epileptiforme hasta en un 70 a 90% de los pacientes. La primera crisis parcial compleja no debe tratarse sin tener la seguridad de que en realidad corresponde a una crisis y únicamente si hay alta probabilidad de recurrencia. La posibilidad de que repita una primera crisis parcial compleja es del 30 a 40% a los dos años. El EEG anormal o una anomalía estructural en una neuroimagen aumenta los riesgos de recurrencia en 60 a 70% de los casos.

CRISIS PRIMARIAS GENERALIZADAS

Las crisis generalizadas tienen diferentes manifestaciones clínicas, pero comparten los hallazgos electroencefalográficos que consisten en descargas epileptiformes generalizadas, difusas que afectan por igual ambos hemisferios cerebrales, con un máximo anterior (figura 9-3). Se clasifican en crisis de ausencias, tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas.

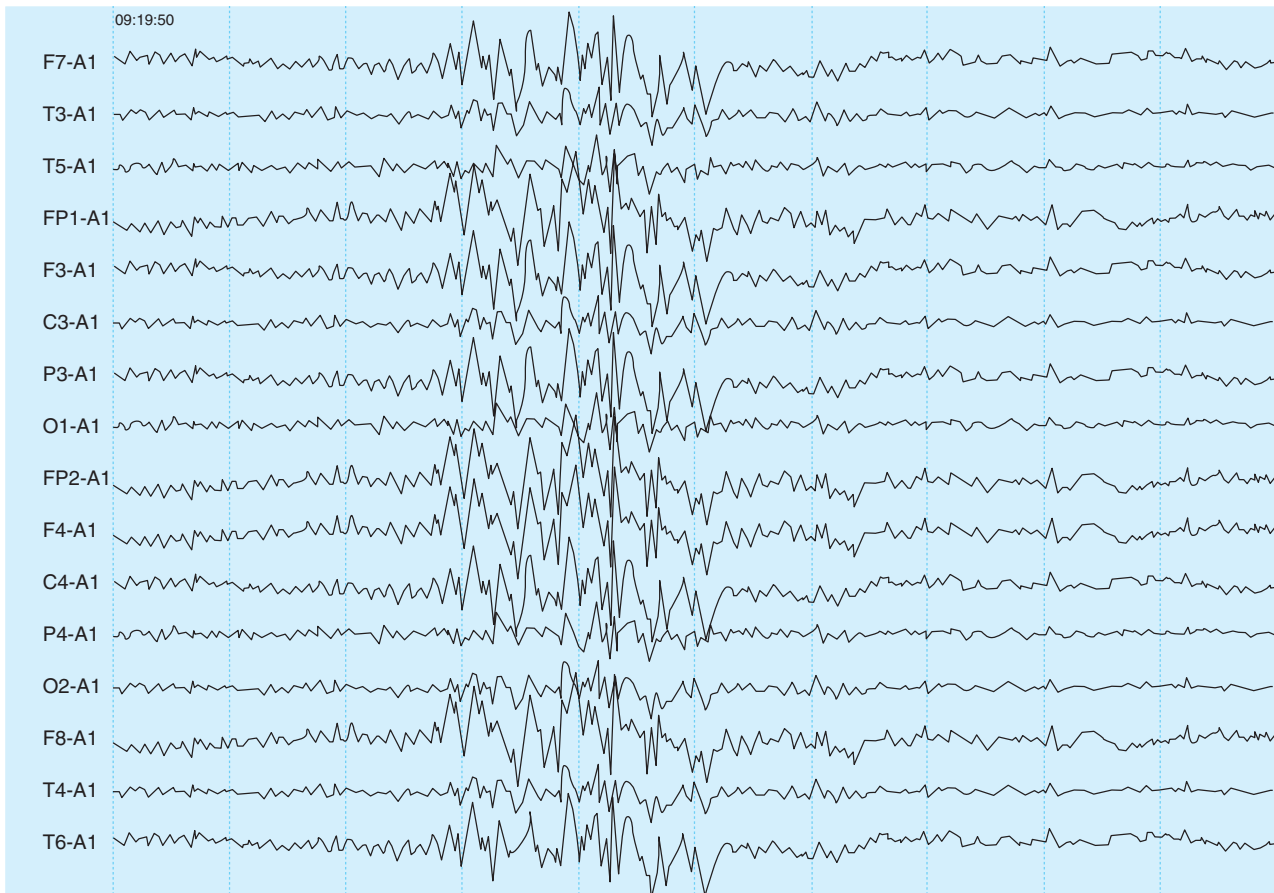


Figura 9-3. Descarga generalizada en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

Ausencias

Las crisis de ausencia consisten en episodios de desconexión breve y transitoria con el entorno, generalmente su duración no es mayor de 15 a 20 seg. La crisis inicia y termina en forma abrupta sin estado posictal; algunas veces sólo se observa un episodio de mirada fija, suspensión de la actividad que se venía realizando, y falta de respuesta al llamado. Las crisis de ausencia pueden acompañarse de otras manifestaciones tales como automatismos, cambios autonómicos y componentes tónicos o atónicos.

Los automatismos más frecuentes son bucales como masticación, deglución, junto con desviación de la mirada hacia arriba, y parpadeo. Los cambios autonómicos pueden consistir en enrojecimiento de la cara o palidez; igualmente puede presentarse incontinencia urinaria. A menudo, las ausencias no son fácilmente reconocidas, y los pacientes se consideran como distraídos o estudiantes con bajo rendimiento escolar, debido a lo frecuente de las crisis. Cuando se sospecha la posibilidad de ausencias, el diagnóstico es fácil de confirmar; sólo se requiere que el paciente realice hiperventilación de manera sostenida y profunda durante un periodo de 3 a 5 min. La hiperventilación desencadena ausencias en más de 90% de los pacientes que se encuentran sin tratamiento médico o en quienes la dosis del anticonvulsivo no es óptima, y aún persisten las crisis. El diagnóstico diferencial más importante de ausencias es con crisis parciales complejas o simplemente con un niño normal que es distraído.

Dependiendo de la edad de inicio, las ausencias se dividen en ausencias de la infancia y ausencias de la adolescencia o juveniles. Las de la infancia tienen su inicio entre los tres y los ocho años de edad, y las ausencias juveniles entre los 12 y 15 años. Las primeras tienen un pronóstico excelente; hacia los 15 años de edad, 50% de los pacientes está libre de crisis y a los 18 años aproximadamente un 75 a 80%. Las ausencias juveniles en cerca de 50% de los pacientes se asocian con crisis tónico-clónicas o se presentan junto con la epilepsia mioclónica juvenil (Arzimanoglou, 2004). En las ausencias, el EEG muestra descargas generalizadas de puntas onda lenta a 3 Hz o ciclos por segundo, en un registro por lo demás normal (figura 9-4).

Las ausencias que corresponden a una epilepsia primaria generalizada se llaman también ausencias típicas. A su vez, hay ausencias atípicas, las cuales comparten las mismas manifestaciones clínicas de las ausencias típicas, pero por lo general son de mayor duración, no son causadas por la hiperventilación, se asocian a crisis tónicas, atónicas o ambas, y a retardo mental, siendo parte del síndrome de Lennox-Gastaut. En las ausencias atípicas, el EEG muestra descargas generalizadas de punta onda lenta a menos de 2.5 Hz y un registro de fondo anormal (figura 9-5).

El anticonvulsivo clásico para el tratamiento de las ausencias es la etosuximida; sin embargo, no siempre es fácil de conseguir y no se encuentra disponible en algunos países. Por esta última razón, al igual que por su efec-

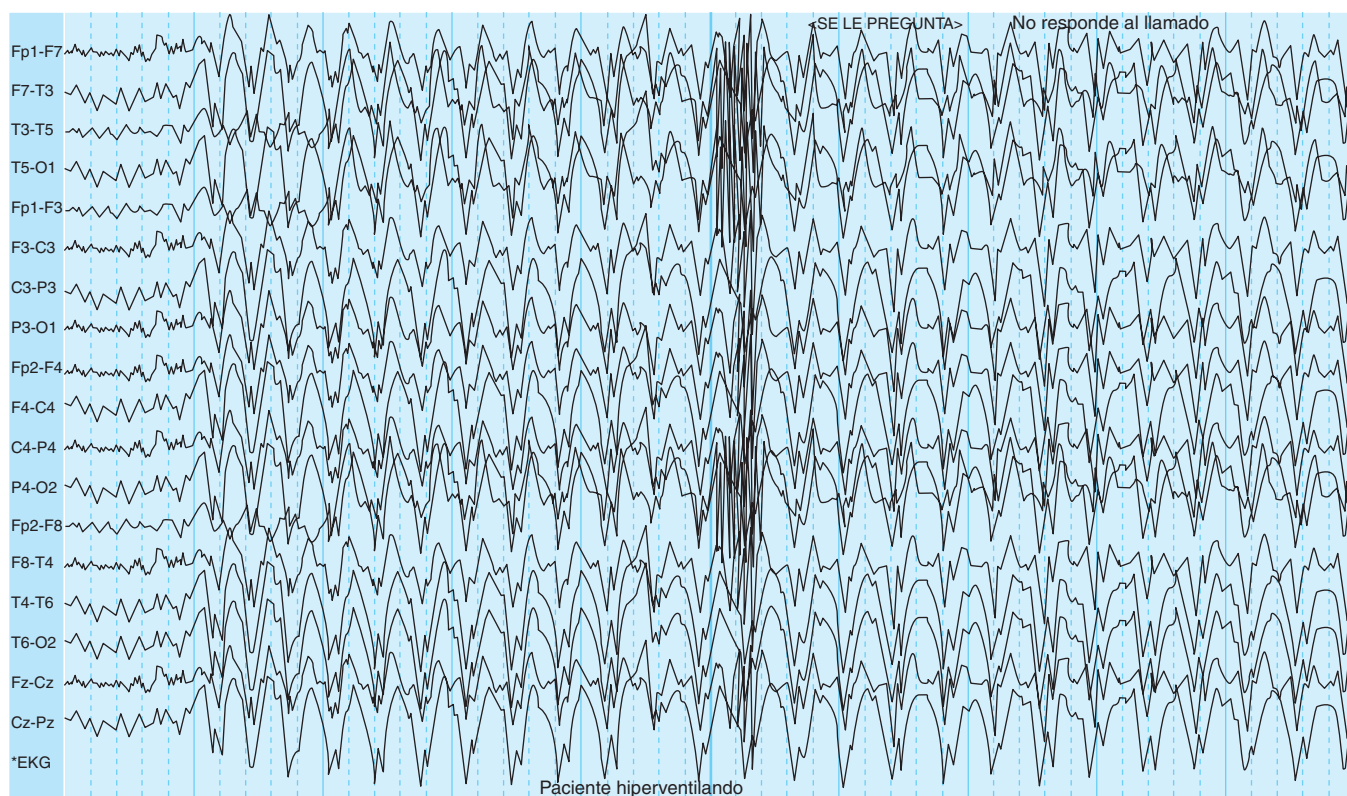


Figura 9-4. Descargas generalizada de punta onda lenta a 3 Hz en un paciente con ausencias.

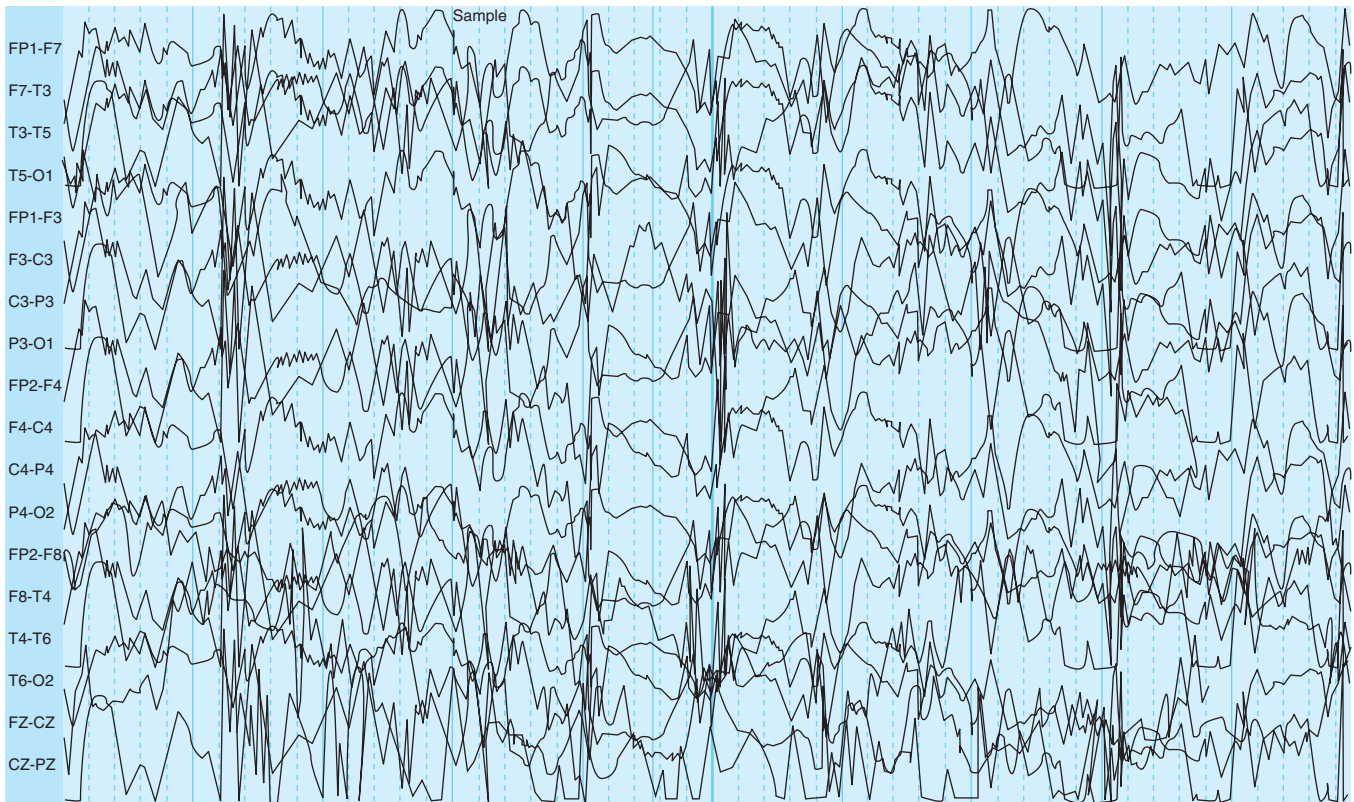


Figura 9-5. Descargas generalizadas de punta onda lenta a 2 Hz en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut.

tividad, el valproato (ácido valproico, divalproato sódico o valproato de magnesio) es igualmente efectivo. En pacientes que, además de las ausencias, presentan mioclonías, crisis tónico-clónicas o ambas, el fármaco de elección es el valproato o la lamotrigina.

Los fármacos de primera línea en ausencias son la etosuximida, el valproato, y la lamotrigina (Glaucer, 2006).

Mioclonías

Las mioclonías son movimientos bruscos, súbitos, rápidos, breves e involuntarios, como sacudidas, que afectan sobre todo los músculos proximales de las extremidades superiores y a veces, la cabeza, y las piernas; en algunos casos, ocasionan que el paciente caiga al piso. La sensación es descrita por los pacientes como una sacudida, temblor súbito y fuerte, o como un "choque eléctrico". Tienen intensidad variable y no se presenta alteración de la conciencia.

Algunos desencadenantes de mioclonías son la privación de sueño y algunos tipos de estímulo lumínico. Las mioclonías también se presentan en otras situaciones médicas diferentes a epilepsia, como en las encefalopatías metabólicas (renal, hepática, o hipoxia). En el caso de hipoxia, son el reflejo de un grave daño cerebral y se asocian a un mal pronóstico, a este síndrome se le llama de Lance-Adams (Lance y Adams, 1963). Algunos síndromes epi-

lépticos que se acompañan de mioclonías son: la epilepsia astática-mioclónica, la epilepsia mioclónica juvenil, las epilepsias mioclónicas progresivas o síndrome de Dravete.

El diagnóstico diferencial incluye las mioclonías fisiológicas del recién nacido y las mioclonías fisiológicas asociadas al sueño o somnolencia. En la mayoría de los pacientes con mioclonías, el EEG muestra descargas generalizadas de polipuntas entremezcladas con actividad lenta, que con frecuencia son originadas por la fotoestimulación (figura 9-6).

El anticonvulsivo de elección para tratar las mioclonías depende mucho del diagnóstico del síndrome epiléptico; los fármacos más usados son el ácido valproico, el clonazepam, el clobazam o la primidona. Recientemente, el levetiracetam fue aprobado como coadyuvante para el tratamiento de mioclonías. En epilepsias mioclónicas progresivas, como la enfermedad de Lafora, cuando la respuesta a los fármacos convencionales es insuficiente, se utilizan sustancias como el piracetam o la zonisamida.

Crisis tónico-clónicas generalizadas

Las crisis tónico-clónicas generalizadas (TCG) se caracterizan por ser de inicio súbito, con pérdida del conocimiento, a veces acompañadas de un grito, debido al cierre de las cuerdas vocales durante la espiración (grito epiléptico); seguidas de un componente tónico simétrico, gene-

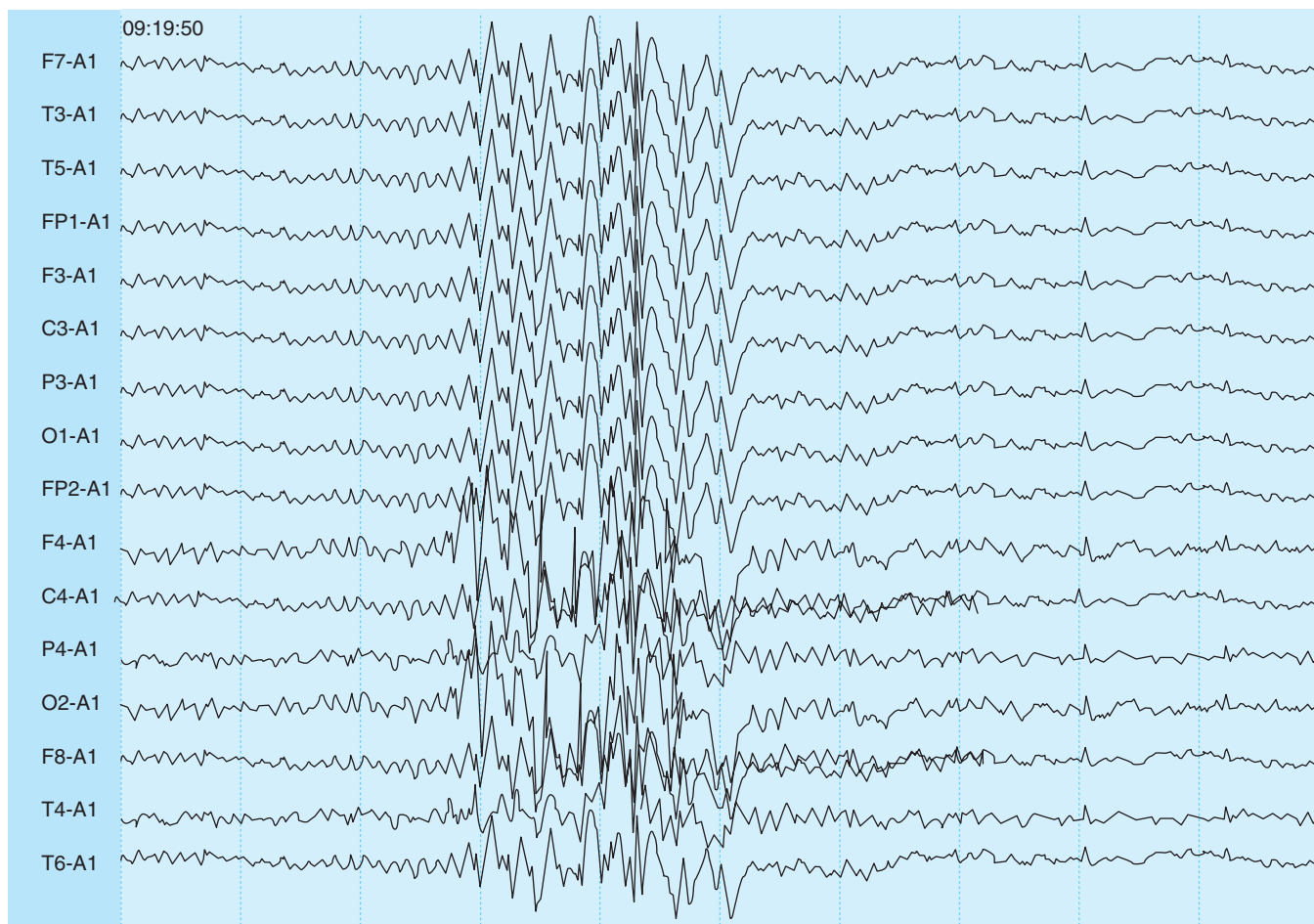


Figura 9-6. Descargas generalizadas de polipuntas onda lenta en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

ralizado, con rigidez de todo el cuerpo, postura variable en extensión o flexión de las extremidades, y desviación de la mirada hacia arriba (si la cabeza o la mirada se desvía hacia un lado es indicativo de un inicio focal). Durante la fase tónica, los ojos y la boca permanecen entreabiertos en la mayoría de los pacientes. La segunda fase de la crisis tónico-clónica generalizada corresponde al componente clónico y consiste en sacudidas breves, cortas y continuas de las extremidades; los ojos y la boca habitualmente se cierran y abren en forma rítmica, a veces remedando una mueca. Durante el ataque puede presentarse abundante sialorrea, mordedura de lengua, incontinencia urinaria, y con menor frecuencia, incontinencia rectal o eyaculación. El estado posictal a menudo se acompaña de respiración forzada y estupor transitorio, seguido de confusión, cefalea, vómito o de ambas.

El EEG ictal se acompaña de artefactos debido a la contracción tónica sostenida con presencia de actividad rápida difusa de 10 a 12 Hz, la cual gradualmente disminuye en frecuencia para terminar con una supresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral (figura 9-7).

Las crisis TCG forman parte de la epilepsia mioclónica juvenil y de la epilepsia tónico-clónica del despertar.

En muchos casos de crisis diagnosticadas como TCG (en especial en el adulto), éstas corresponden a una crisis de inicio focal, como una crisis parcial simple o una parcial compleja, que generalizan de manera secundaria a TCG.

Los anticonvulsivos de elección incluyen: ácido valproico, carbamazepina, difenilhidantoína (fenitoína) y oxcarbazepina. Otros fármacos útiles son el clonazepam, fenobarbital, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, primidona, topiramato, vigabatrina y zonisamida. Cuando coexistan mioclonías, ausencias o ambas, el mejor fármaco es el ácido valproico o la lamotrigina, porque tanto las ausencias como las mioclonías empeoran con la carbamazepina y la difenilhidantoína.

Crisis atónicas

Están caracterizadas por una pérdida súbita del tono muscular, de pocos segundos de duración, lo que ocasiona que el paciente caiga sin pérdida del conocimiento. Con menor frecuencia, la pérdida del tono es gradual o afecta sólo la musculatura del cuello. Este tipo de crisis generalmente es parte del síndrome de Lennox-Gastaut y se asocia a retardo mental.

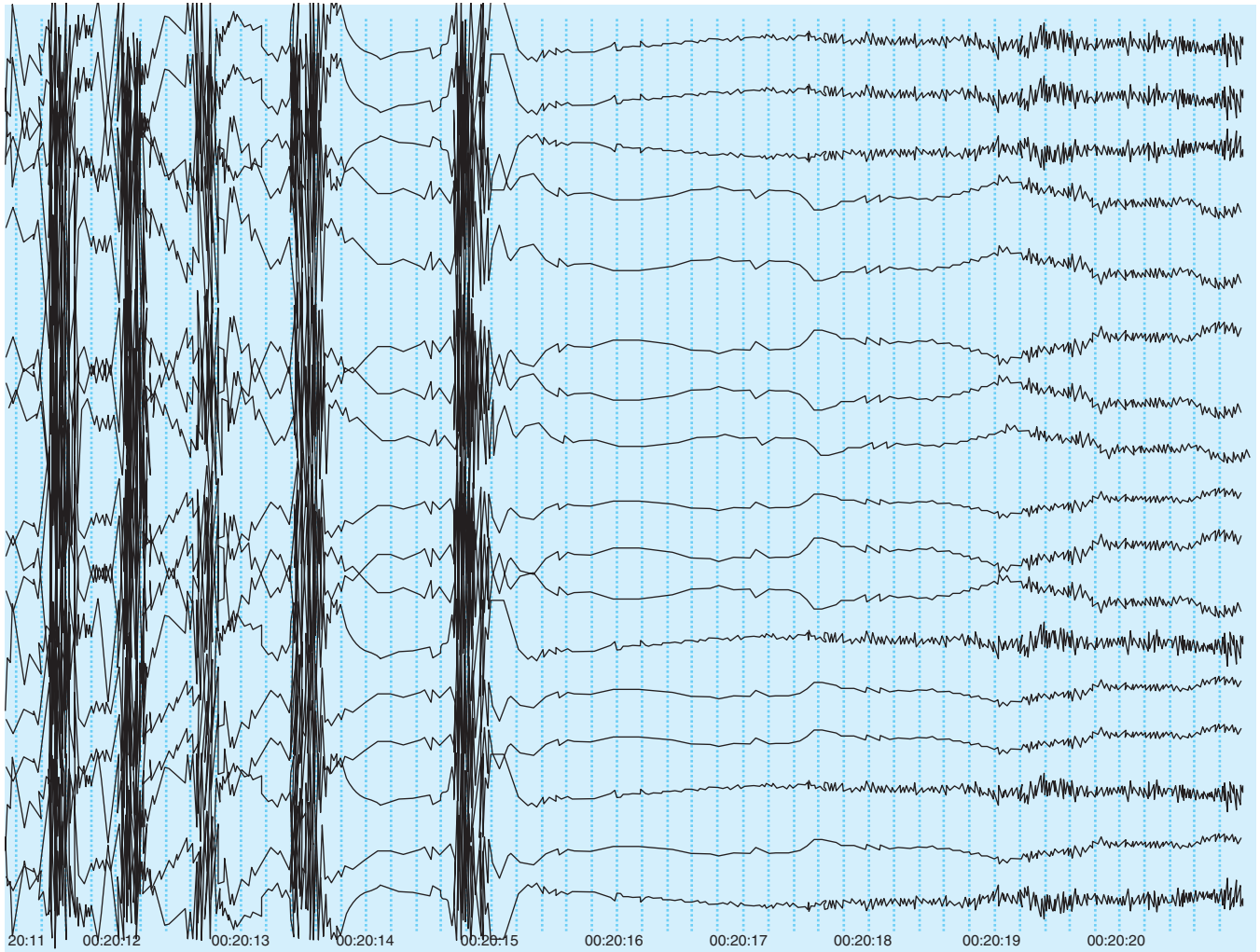


Figura 9-7. Descargas generalizadas durante la fase clónica de una crisis tónica-clónica generalizada seguida de supresión de la actividad en el EEG al terminar la crisis.

El inicio de las crisis suele ser en la niñez; se han descrito crisis atónicas originadas en el lóbulo temporal como parte de una epilepsia focal, que es poco común. El diagnóstico diferencial se hace con síncope de cualquier origen, y en ocasiones, con lesiones en el cuarto ventrículo con efecto de válvula, como ependimomas o cisticercosis.

El EEG en las crisis atónicas y tónicas es similar. Se observa un registro de base anormal con presencia de abundante actividad lenta no esperada para la edad del paciente; hay presencia de descargas generalizadas de punta onda lenta a menos de 2 Hz, que se presentan máximo en la región anterior, en ocasiones son asimétricas y a menudo están acompañadas de descargas en otros focos que son fijos o cambiantes (multifocal). La característica ictal del EEG más frecuente es una onda lenta difusa seguida de decremento del registro con actividad rápida difusa de baja amplitud durante pocos segundos (figura 9-8).

Estas crisis son de muy difícil control, y con frecuencia, requieren de anticonvulsivos nuevos o de procedimientos

quirúrgicos, como callosotomía o el uso de estimulador del nervio vago. Muy a menudo, el tratamiento se inicia con ácido valproico o con una benzodiazepina, como el clonazepam o clobazam. Cuando no hay respuesta a estos anticonvulsivos, se puede utilizar lamotrigina, topiramato, la vigabatrina, y con menos frecuencia felbamato.

Crisis tónicas

Las crisis tónicas tienen las mismas características de la fase tónica de una epilepsia TCG. Son de aparición súbita, de breve duración (pocos segundos) y se presentan con una postura tónica generalizada, simétrica, en extensión o flexión de las extremidades y el tronco. En ocasiones, las crisis tienen las características de un espasmo de muy corta duración, el cual a veces es difícil de percibir. Al igual que las crisis atónicas, con frecuencia forman parte del síndrome de Lennox-Gastaut o de otros síndromes epilépticos. En epilepsias focales, estas crisis tónicas

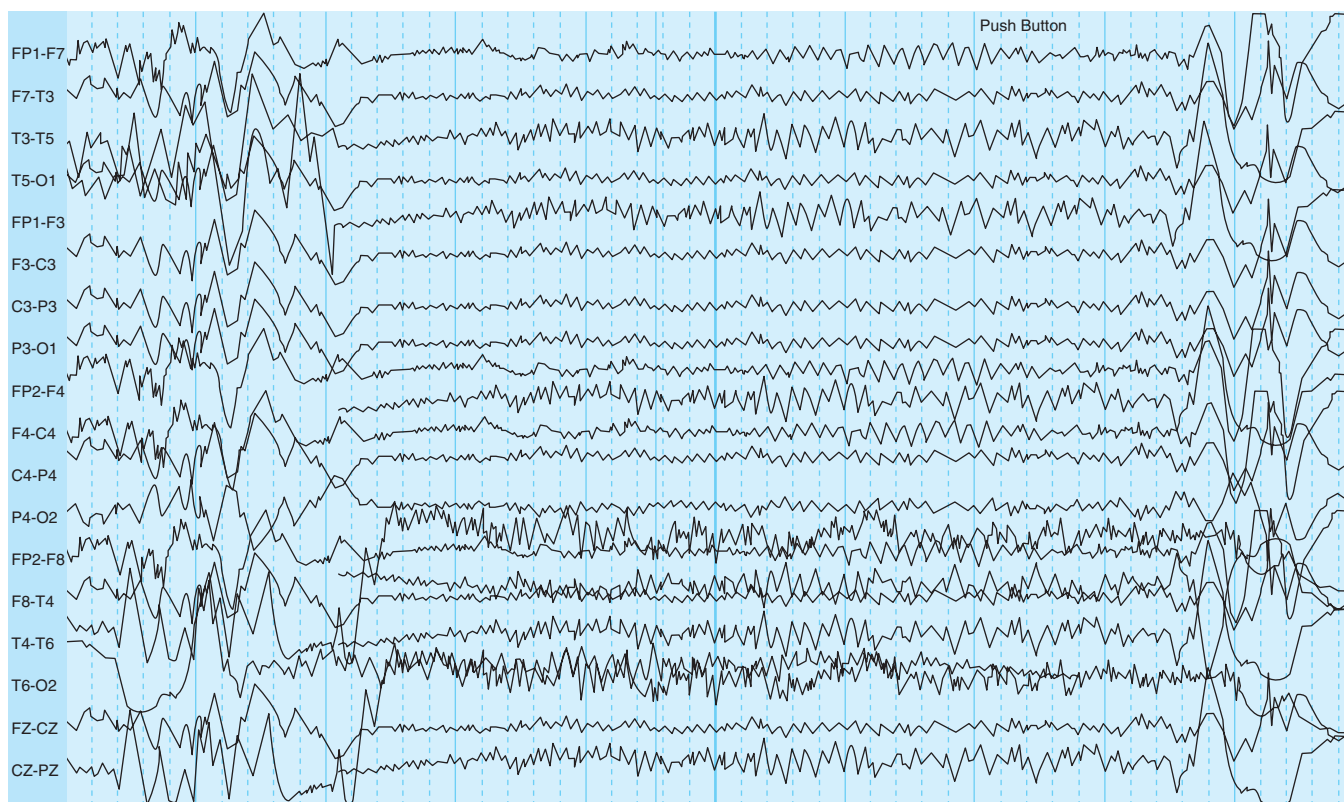


Figura 9-8. Actividad ictal durante una crisis atónica en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut.

son asimétricas, con desviación de la cabeza hacia un lado o elevación de un brazo, por ello se les llama "crisis tónicas asimétricas".

Los hallazgos en el EEG y el tratamiento médico o quirúrgico son similares a los de las crisis atónicas.

Crisis no clasificadas

En esta categoría se incluyen todas las crisis que no pueden clasificarse debido a datos inadecuados o incompletos, y algunas que "desafían" la clasificación en las categorías descritas. Entre éstas se encuentran las crisis neonatales (p. ej., movimientos oculares rítmicos, movimientos masticatorios y de nado).

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y LOS SÍNDROMES EPILEPTICOS

En el cuadro 9-2 se proporciona la clasificación más reciente y completa, en la cual se tienen en cuenta, además de las características clínicas de las crisis y su correlación electroencefalográfica, otros aspectos como la edad de inicio, la evolución y el pronóstico (cuadro 9-2).

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILEPTICOS FOCALES PARCIALES O LOCALIZADOS DE TIPO IDIOPÁTICO

Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales. Epilepsia rolándica

Esta epilepsia se presenta entre los 3 y 13 años de edad, tiene una mayor frecuencia de los 6 a los 10 años de edad. Son crisis motoras o somatosensoriales que afectan la región peribucal, la lengua o la laringe, y se extienden hacia toda la hemicara originando disartria y sialorrea. Pueden generalizar de manera secundaria a una crisis tónico-clónica, aunque no es muy frecuente. Se manifiestan durante la fase inicial del sueño, al despertar, y rara vez, durante la vigilia.

El EEG muestra descargas de puntas bifásicas en la región centrotemporal acompañadas de actividad lenta, las cuales se precipitan con el sueño o el despertar. Este tipo de epilepsia tiende a desaparecer con la edad, antes de los 15 o 16 años.

En general no requiere de anticonvulsivos; si es necesario, se administra carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico o la gabapentina.

Epilepsia con puntas occipitales

Se presenta en un rango de edad variable dependiendo del tipo de epilepsia. Se describen dos formas de presen-

Cuadro 9-2. Clasificación de las epilepsias y los síndromes convulsivos

1. Epilepsias parciales, focales o localizadas
 2. Epilepsias generalizadas
 3. Síndromes epilépticos no determinados
 4. Síndromes especiales
- Las anteriores a su vez se clasifican en:
1. Idiopáticas (origen genético)
 2. Sintomáticas (anormalidad estructural cerebral)
 3. Criptogénicas (epilepsia de causa desconocida)
- a) Epilepsias parciales, focales o localizadas de tipo idiopático**
- Epilepsia rolándica benigna
 - Epilepsia occipital benigna
 - Epilepsia localizada con esclerosis mesial temporal
 - Sintomáticas (por tumores, enfermedad cerebrovascular isquémicas, encefalomalacia por traumatismo, hemorragias cerebrales o malformaciones vasculares corticales)
- b) Síndromes epilépticos generalizados de tipo idiopático**
- Ausencias de la infancia (5 a 10 años)
 - Ausencias juveniles (10 a 17 años)
 - Epilepsia mioclónica juvenil (12 a 18 años)
 - Convulsiones benignas neonatales de tipo familiar
 - Convulsiones neonatales benignas
 - Epilepsia con convulsiones tipo gran mal al despertar
 - Epilepsias con convulsiones precipitadas con modos específicos de activación
- c) Síndromes epilépticos generalizados de tipo criptogénico o sintomático**
- Síndrome de West
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Epilepsia con convulsión mioclónica astática
 - Epilepsia con ausencias mioclónicas
- d) Síndromes epilépticos no determinados focales o generalizados**
- Con convulsiones focales y generalizadas
 - Crisis neonatales
 - Epilepsia mioclónica grave de la infancia
 - Epilepsia con punta y onda continua durante el sueño
 - Epilepsia adquirida con afasia (síndrome de Landau-Kleffner)
 - Todas las crisis tónico-clónicas generalizadas en las que el EEG y la clínica no permitan clasificarlas como focales o generalizadas
- e) Síndromes especiales**
- Crisis en situaciones específicas: crisis febriles
 - Crisis aisladas o estado epiléptico aislado
 - Crisis en estados agudos metabólicos/tóxicos
 - Síndrome de Rasmussen

tación: una de inicio temprano en la niñez que aparece entre el primero y los 14 años de edad, con un máximo a los cuatro y cinco años de edad, y es llamada epilepsia benigna occipital tipo Panayiotopoulos; ésta tiene un excelente pronóstico. Las crisis son raras, en ocasiones se presenta una sola convulsión hasta en un 30% de los pacientes (Arzimanoglou *et al.*, 2004).

La segunda forma es la llamada de presentación tardía o epilepsia benigna occipital tipo Gastaut; en promedio inicia a los seis años de edad. La crisis se caracteriza por síntomas visuales, que son descritos por los niños mayores y consisten en amaurosis, fosfenos, ilusiones o alucinaciones visuales, seguidos por crisis hemiclónicas o automatismos. Después de la crisis, en 25% de los casos, hay cefalea de tipo migraña. El EEG interictal característico muestra puntas u ondas agudas de localización occipital o temporal pos-

terior, de amplitud alta (figura 9-9) que se bloquean con la abertura ocular y no se desencadenan con la fotoestimulación (Talwar, 1992). No se conoce hasta el momento un pronóstico definitivo. El tratamiento de elección es el valproato y la carbamazepina. El diagnóstico diferencial se hace con una migraña (Walker, 1995).

Epilepsia primaria de la lectura

Aparece al final de la pubertad y es originada por la lectura en voz alta, aunque algunas veces puede ocurrir cuando se lee mentalmente o en voz baja; se produce tartamudeo por alteración de la musculatura del aparato fonatorio. En algunas ocasiones, cuando la persona continúa leyendo, la crisis puede evolucionar a TCG, aunque no es algo frecuente porque el mismo paciente interrumpe la lectura. El EEG puede mostrar de forma focal, puntas o puntas seguidas de onda lenta localizadas en la región parietooccipital dominante, y en ocasiones, se pueden presentar descargas generalizadas. Los fármacos más recomendados para su tratamiento son el clonazepam y el valproato.

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILÉPTICOS FOCALES PARCIALES O LOCALIZADOS DE TIPO SINTOMÁTICO

Epilepsia parcial continua crónica de la infancia (síndrome de Kojewnikow)

La constituyen dos síndromes electroclínicos:

- Son pacientes con lesión en el área rolándica de la corteza motora, quienes presentan inicialmente crisis parciales motoras y luego mioclonías en las mismas localizaciones. El EEG muestra actividad de fondo normal con descargas epileptiformes focales.
- Pacientes con crisis al principio parciales motoras, pero que de manera rápida se asocian a crisis mioclónicas. El EEG, a diferencia del anterior, muestra anormalidad difusa de la actividad de fondo, además de descargas focales y generalizadas que originan un deterioro neurológico progresivo.

Síndromes caracterizados por crisis desencadenadas por situaciones específicas

A diferencia de los factores no específicos, como la privación de sueño o el alcohol, en estos tipos de síndromes epilépticos se ha observado que son precedidos por la presencia de factores externos ambientales o internos de manera invariable. Dentro de estas epilepsias se encuentran: la epilepsia musicogénica, la epilepsia desencadenada al comer y la epilepsia causada por estímulos propioceptivos o auditivos súbitos.

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILÉPTICOS GENERALIZADOS DE TIPO IDIOPÁTICO

Ausencias de la infancia

Las ausencias de la infancia explican el 2 a 8% de todas las formas de epilepsia de la niñez. Se presentan entre los

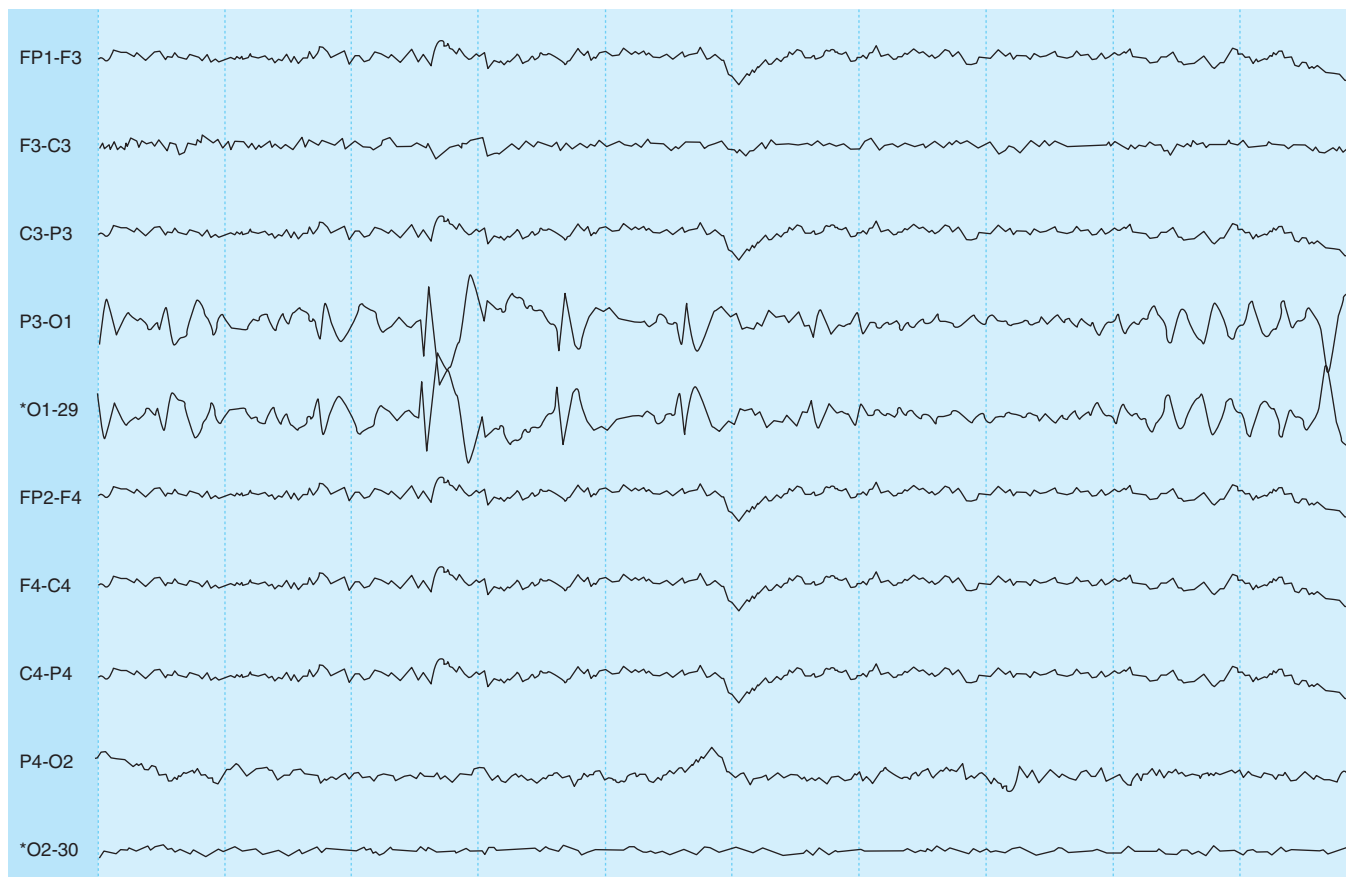


Figura 9-9. Puntas occipitales en un paciente con epilepsia benigna occipital.

5 y 10 años de edad; se caracterizan por ausencias que duran entre 2 y 10 seg, presentándose varias veces durante el día, sin un estado posictal. Estas ausencias pueden inducirse con la hiperventilación (HV) Si este tipo de epilepsia empieza antes de los nueve años de edad, el riesgo de presentar convulsiones tónico-clónicas generalizadas es tan sólo de 16%. Cuando las crisis de ausencias empiezan después de los nueve años de edad, los riesgos de manifestarse una convulsión tónico-clónica es de hasta 50%.

Ausencias juveniles

Estas crisis se presentan con ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas. La edad de inicio es entre los 10 y 17 años de edad. Las ausencias se observan en todos los pacientes y las crisis tónico-clónicas generalizadas en 80% de los casos.

Epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil da cuenta de 3 a 12% de todas las epilepsias. Estas crisis inician en la adolescencia, en la mayor parte de los casos entre los 12 y 18 años de edad; aunque en ocasiones puede tener su aparición en

el tercer decenio. El 100% de los pacientes tiene mioclonías; en 90% de ellos, además de las mioclonías, se presentan crisis tónico-clónicas, y en un 30%, ausencias. Los tres tipos de crisis pueden estar presentes en un mismo paciente.

En 2004, el consorcio Geness demostró una mutación en la mioclonina 1/EFHC1 del cromosoma 6p12.1 en 20% de familias hispanas (Medina *et al.*, 2008)

Típicamente, las mioclonías se presentan más al despertar y pueden aparecer en forma aislada o repetitiva. Lo más común es que involucren la musculatura proximal de los brazos, presentándose como una sacudida brusca y ocasionando que los objetos que se tienen en las manos caigan o sean lanzados. Con menos frecuencia, las mioclonías incluyen la cabeza o las extremidades inferiores, haciendo que la persona se caiga. A menudo, los pacientes se refieren a las mioclonías como una sensación de "corrientazo", choque eléctrico o temblor de los brazos o la cabeza.

En muchos casos, las mioclonías anteceden por varios meses la aparición de las crisis tónico-clónicas, por lo cual algunas mioclonías son reconocidas sólo hasta la aparición de una crisis tónico-clónica generalizada. Incluso, en estos pacientes, es necesario un interrogatorio acerca de la presencia de mioclonías cuando se sospecha

una epilepsia mioclónica juvenil. Con el tiempo, los pacientes llegan a reconocer que la presencia de mioclonías, en especial cuando éstas son repetitivas, son el aviso de que se va a presentar una crisis tónico-clónica generalizada (Grunewald, 1993).

En el caso de las crisis de ausencias, éstas pueden ser la continuidad de ausencias de la adolescencia; algunas veces, con poca o ninguna manifestación clínica, siendo "asintomáticas", y se reconocen solamente durante la toma de un registro EEG, en el cual se observa que son desencadenadas durante la hiperventilación. Dentro de los factores desencadenantes de las crisis, se encuentran la privación de sueño, el alcohol, posiblemente debido a que se altera el patrón de sueño, y la disminución o suspensión del anticonvulsivo.

En el registro electroencefalográfico, lo más frecuente es la presencia de descargas generalizadas de puntas y polipuntas entremezcladas con actividad lenta de 3 a 5 Hz en complejos irregulares, y con una máxima presencia en las regiones anteriores; dichas descargas pueden ser provocadas por la fotoestimulación.

En aproximadamente 80 a 90% de los pacientes se obtiene un control completo de las crisis con valproato (ácido valproico o divalproato sódico), (Stanley, 1990); por lo que se le ha considerado el tratamiento de elección (Berg, 2001). Sin embargo, la lamotrigina es igualmente eficaz y es también un fármaco de primera elección, en especial, cuando hay efectos secundarios o ausencia de control con el valproato.

En fecha reciente, el levetiracetam fue aprobado para el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil como coadyuvante para el control de mioclonías. En los pocos pacientes que no se consigue control con un solo fármaco; la combinación de ácido valproico y lamotrigina es útil, siempre que se tengan las precauciones recomendadas para evitar reacciones dermatológicas, las cuales pueden ser graves. Aunque esta epilepsia se controla de manera fácil con anticonvulsivos, la disminución o suspensión del fármaco puede desencadenar nuevamente crisis epilépticas, aun luego de años sin convulsiones. Por este motivo, la administración de anticonvulsivos se recomienda, durante toda la vida.

Convulsiones neonatales

Aparecen entre el segundo y el tercer día de vida, y se manifiestan como crisis focales clónicas, focales tónicas, generalizadas tónicas, mioclonías, espasmos, con automatismos motores (signos oculares o bucolinguales) o movimientos progresivos (de nado, remo o pedaleo). Hasta 14% de los pacientes presenta, más adelante, epilepsia.

Convulsiones neonatales benignas

Ocurren alrededor del quinto día de vida y se caracterizan por crisis focales clónicas y, raramente, focales tónicas. No hay antecedentes familiares o de problemas durante el embarazo y, al igual que las anteriores, son clónicas o apnéicas. No hay recurrencia. En general tienen un buen pronóstico.

Epilepsia tónico-clónica del despertar

Se presenta en el segundo decenio de la vida y el tipo de crisis que predomina es TCG; sin embargo, 10% de los pacientes puede presentar ausencias o mioclonías aisladas. Las crisis TCG se manifiestan poco tiempo después de haberse despertado el paciente, en general dentro de la primera hora. Un desencadenante importante de la crisis, es la privación de sueño y, en algunas mujeres, el periodo menstrual; la relación con el alcohol parece estar más relacionada con el hecho de que el consumo de éste con frecuencia se acompaña de insomnio (trasnocho) y alteración del sueño.

El registro electroencefalográfico, al igual que en las epilepsias primarias generalizadas, se caracteriza por la presencia de descargas generalizadas de puntas entremezcladas con actividad lenta de máxima presentación en regiones anteriores. En el caso de la epilepsia tónico-clónica del despertar, estas descargas se presentan en complejos irregulares de 4 a 5 Hz (figura 9-10).

El fármaco de elección es el valproato y la lamotrigina, siendo útil también el levetiracetam, la carbamazepina, la difenilhidantoína, y la oxcarbazepina, siempre que se descarte la presencia de ausencias y mioclonías.

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILÉPTICOS GENERALIZADOS DE TIPO SINTOMÁTICO O CRIPTOGENICO

Síndrome de West

Por lo general, se presenta en lactantes menores de un año de edad y es relativamente común; se observa en 1:2 400 nacimientos. Las crisis se conocen como espasmos infantiles y corresponden a episodios súbitos de flexión o extensión de las extremidades y la cabeza, imitando algunas veces un reflejo de Moro. Estas crisis pueden presentarse en forma repetitiva durante el día. El EEG interictal se conoce como hipsarritmia y consiste en ondas lentas de gran voltaje mezcladas con actividad epileptiforme difusa. El EEG ictal muestra una súbita disminución de la actividad descrita. Junto con la aparición de las crisis se aprecia deterioro del desarrollo del lactante. Estas crisis no responden a anticonvulsivos convencionales y hay la necesidad de suministrar hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Es importante iniciar un tratamiento temprano para evitar que los problemas cognitivos sean mayores. Se recomienda administrar 150 U/m² de ACTH durante dos semanas, disminuyendo las dosis en forma progresiva durante dos semanas.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Por lo general, se observa en preescolares entre los 3 y 5 años de edad, y se caracteriza por diferentes tipos de crisis: ausencias atípicas, atónicas, mioclónicas, tónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas. Un 20% de los pacientes tiene antecedente de espasmos infantiles. Este síndrome es considerado una epilepsia sintomática porque suele haber

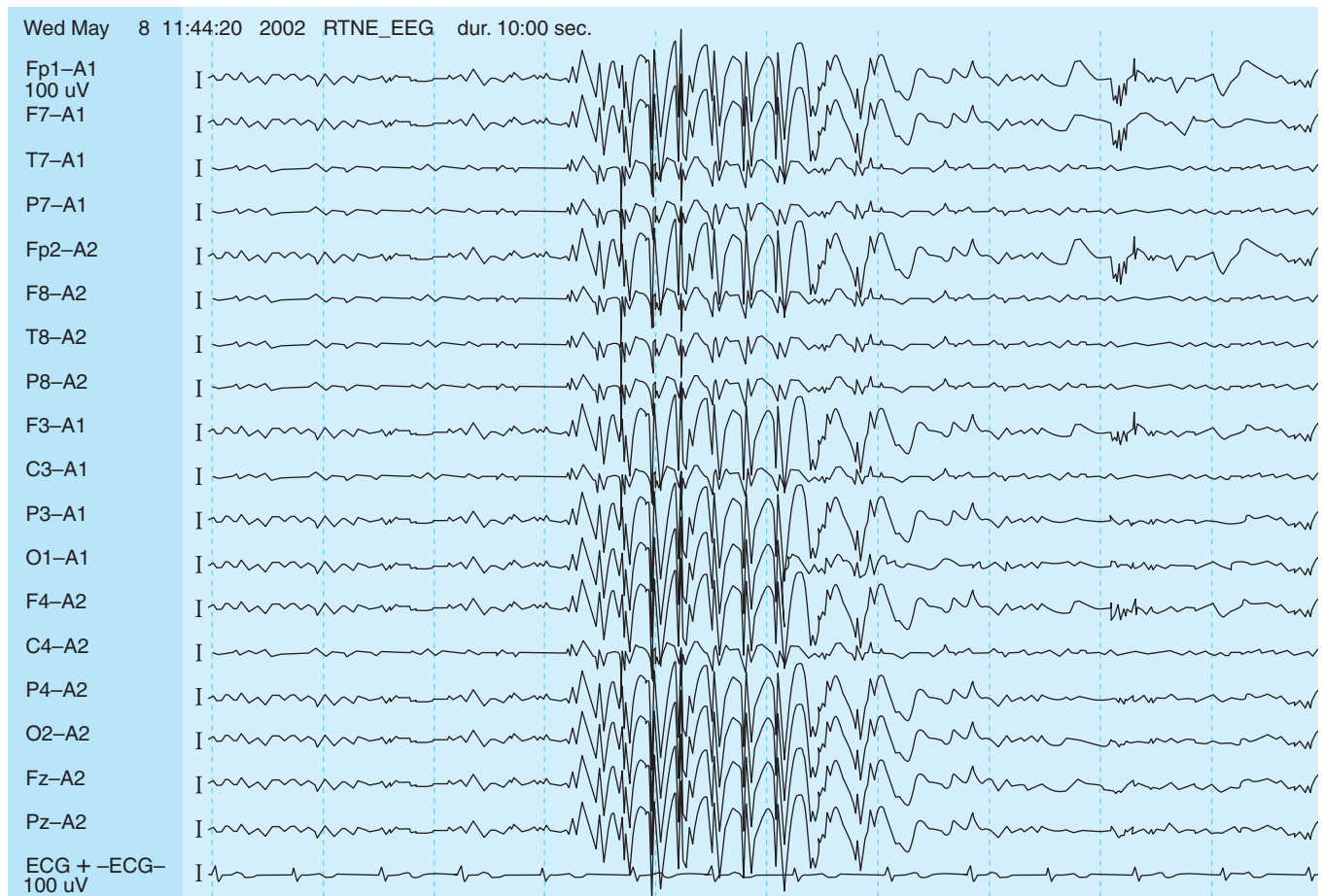


Figura 9-10. Descargas generalizadas de complejos irregulares de punta-onda, entremezclada con actividad *theta* y de máximo anterior.

lesiones cerebrales previas (como encefalopatías anóxicas, infecciones, malformaciones del desarrollo, y enfermedades genéticas (p. ej., esclerosis tuberosa). Al igual que en el síndrome de West, hay deterioro del desarrollo. El EEG tiene lentificación difusa y varios patrones epileptiformes, como punta onda lenta menor de 3 cps, puntas o polipuntas multifocales.

Epilepsia mioclónica astática o síndrome de Doose

Se presenta entre los 2 y 5 años, con crisis mioclónicas, atónicas o mioclónico atónicas, generalmente originan las caídas en estos niños. A diferencia del Lennox-Gastaut, no son frecuentes las crisis tónicas, ni el deterioro del desarrollo neurológico posterior al inicio de las crisis.

Epilepsia con ausencias mioclónicas

Aparece alrededor de los siete años de edad, con más frecuencia en los varones, y se caracteriza por una ausencia acompañada de sacudidas rítmicas bilaterales. La evolución es variable; las crisis son de difícil control médico y

su pronóstico es más sombrío que en el caso de las ausencias típicas.

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILÉPTICOS GENERALIZADOS DE TIPO SINTOMÁTICO

Encefalopatía mioclónica temprana

Se presenta antes de los tres meses de edad y, desde el punto de vista clínico, inicia con mioclonías fragmentarias para continuar con mioclonías difusas, parciales motoras y espasmos tónicos. El EEG muestra actividad-supresión. Detiene el desarrollo y tiene pronóstico desfavorable; los niños fallecen durante el primer año de vida.

Encefalopatía epiléptica temprana con actividad-supresión

Aparece dentro de los cinco primeros meses de vida, se manifiesta con espasmos tónicos y, algunas veces, con crisis parciales; la presencia de mioclonías es rara. Con frecuencia evoluciona a síndrome de West.

EPILEPSIAS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN (FOCALES)

Este tipo de epilepsias incluye convulsiones focales que se clasifican dependiendo del lóbulo que origina las crisis o al cual éstas se irradian, y presenta diferente tipo de manifestación clínica.

Se clasifican como epilepsia de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital.

Epilepsia frontal

Lo más característico de la epilepsia frontal es la actividad motora (Geier, 1977). Por lo general, son crisis parciales simples, tónicas, clónicas o tónico clónicas con o sin marcha, que pueden generalizar a TCG. En el posictal puede presentarse una parálisis transitoria de la extremidad o de las extremidades que inician la crisis, llamada parálisis de Todd. El trastorno del área suplementaria motora se manifiesta típicamente por versión de la cabeza y la mirada, elevación de la extremidad superior ipsilateral y postura en extensión del brazo contralateral, llamada posición del esgrimista. Algunas veces, estas crisis involucran las cuatro extremidades en actitud tónica, con elevación de hombros y brazos, ligera flexión del cuello, como llevando la cabeza entre los brazos, aducción de las extremidades inferiores, y preservación del estado de conciencia. Tiene corta duración, de entre 30 y 50 seg; en ocasiones se presentan de manera repetitiva en el mismo día, y se confunden fácilmente con seudocrisis; reciben el nombre de crisis tónicas asimétricas.

Las crisis frontales originadas en las zonas frontopolar o mesial tienen algunas características clínicas y electroencefalográficas que semejan crisis primariamente generalizadas. Incluso pueden semejar ausencias, por lo que a veces son llamadas ausencias frontales; sin embargo, éstas tienen un componente versivo, es decir, que ayuda al diagnóstico diferencial.

Las crisis orbitofrontales y, en ocasiones, del cíngulo se manifiestan con marcada hiperactividad motora con movimientos de pedaleo, balanceo y vocalización. Se presentan por lo general durante el sueño y se confunden con trastorno del sueño REM, estrés postraumático o seudocrisis; se denominan crisis hipermotoras.

Epilepsia del lóbulo temporal

Epilepsia mesial temporal. Este tipo de epilepsia ha adquirido importancia dentro de los síndromes epilépticos, debido a que en un número importante de pacientes ha aumentado la resistencia al tratamiento con anticonvulsivos, pero presenta una muy buena respuesta al tratamiento quirúrgico, en especial, cuando se trata de una esclerosis mesial temporal. El tratamiento quirúrgico más frecuente en estos pacientes es la amigdalohipocampectomía.

El paciente típico es un adolescente o adulto joven con antecedentes de crisis febriles o de alguna lesión perinatal. Inicialmente, pueden presentarse pocas crisis en la infancia, que son de fácil control y, luego, desaparecen

durante varios años, para reaparecer en la adolescencia. Estas nuevas crisis responden bien a los anticonvulsivos, pero en un grupo importante de pacientes comienzan a hacerse resistentes al tratamiento médico.

La manifestación clínica inicial que corresponde a una crisis focal simple (aura en la literatura inglesa) incluye: sensación de miedo, angustia, o vacío con frecuencia referido a la región epigástrica; en ocasiones, se acompaña de alguna otra manifestación, como *déjà vu*, alucinación olfatoria (crisis uncinadas) por lo general con sensación de olor desagradable, y muy rara vez náuseas. La crisis parcial simple es seguida de una crisis parcial compleja, en la cual el paciente pierde contacto total o parcial con el medio. Los observadores describen mirada fija, falta de respuesta al llamado, automatismos bucales como masticación, se lamen los labios, degluten, hacen rechinar los dientes y, en ocasiones, producen vocalización (que puede consistir en repetir una palabra o un sonido), asumen posturas distónicas de un brazo. La mayor parte de las veces el lado contralateral al foco, además de automatismos con la otra mano (Mayor, 2003). Con frecuencia, las crisis pueden terminar sólo como una crisis parcial compleja, con confusión posictal. Estas crisis tienden a durar entre 1 y 2 min y presentarse en una frecuencia variable desde unas crisis ocasionales, hasta varias durante el día. Algunos pacientes refieren crisis que se presentan en forma frecuente por espacio de una o dos semanas, para luego desaparecer por varias semanas o meses. Si estas crisis parciales complejas no generalizan pueden no ser reconocidas como eventos epilépticos, incluso pueden confundirse con trastorno psiquiátrico y pasar desapercibidas durante mucho tiempo. Cuando una crisis parcial compleja va a generalizar, puede apreciarse versión forzada de la cabeza y la mirada hacia el lado contralateral del foco epiléptico

Los hallazgos del EEG más comunes son la presencia de actividad epileptiforme en la región temporal anterior (figura 9-11) con un máximo en los electrodos temporales verdaderos T1 (FT9), T2 (FT10) o ambos. Otro hallazgo frecuente es la presencia de actividad delta monomórfica intermitente (TIRDA) de igual localización (Foldvary, 2000).

En la epilepsia mesial temporal unilateral, el EEG durante el sueño puede mostrar la presencia de descargas temporales bilaterales, por lo general con predominio en el hemisferio donde se origina la epilepsia. La IRM puede revelar disminución del volumen del hipocampo (figura 9-12), el cual puede ser fácilmente visible. En otras ocasiones, se requiere de ayudas adicionales como medición volumétrica de hipocampos, IRM por espectroscopia o ambas.

Epilepsia del lóbulo parietal

Es menos frecuente que las temporales y frontales, correspondiendo a menos del 5% de las epilepsias. Los pacientes presentan síntomas sensitivos con parestesias y disestesias de una extremidad o hemicuerpo, que pueden ser confundidas con una isquemia cerebral transitoria. Un factor concomitante frecuente de estas crisis es la

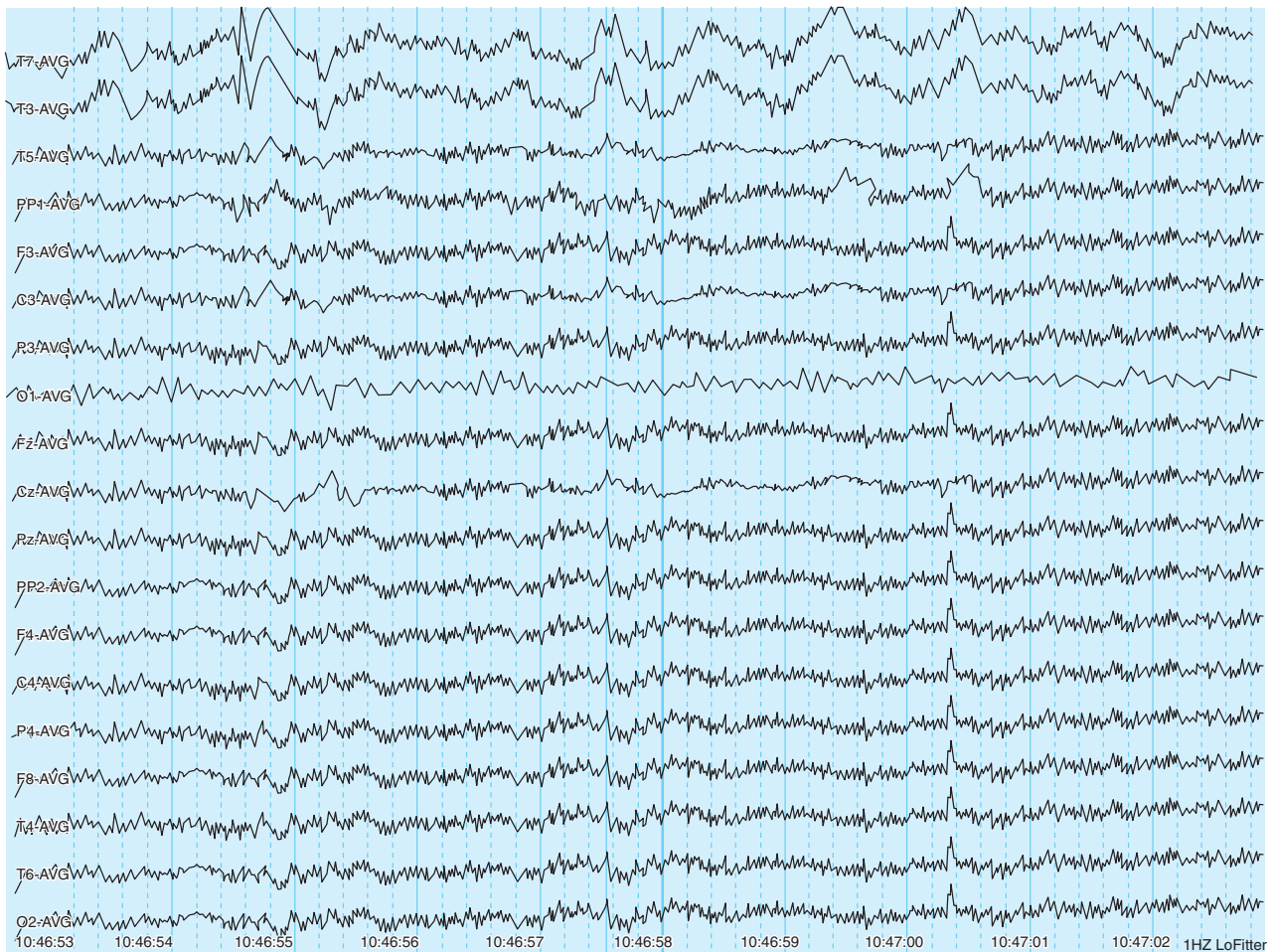


Figura 9-11. Descargas de puntas temporales.

actitud tónica, generalmente de la extremidad donde se inician los síntomas, lo cual ayuda al diagnóstico; otras veces simulan más crisis del lóbulo temporal o frontal con manifestaciones motoras (Williamson y Boon, 1992).

Epilepsia del lóbulo occipital

Se caracteriza por alucinaciones visuales generalmente simples, como luces de colores, figuras de triángulos, cuadrados y círculos, que pueden hacerse más elaboradas al irradiarse hacia la región posterior del lóbulo temporal (Palmini, 1993). Algunos pacientes presentan parpadeo incontrolable o la sensación de parpadeo durante la versión de la cabeza, hemianopsias o sensación de que los objetos se desplazan a un hemisferio. Con frecuencia, estas crisis son difíciles de diferenciar de un episodio de migraña. Un hallazgo de gran ayuda en la sospecha de una crisis del lóbulo occipital es la presencia de puntas occipitales en el EEG, aunque algunas veces pueden observarse en las regiones temporales posteriores con un máximo en los electrodos T5 o T6 y defectos en los campos visuales en el estudio neurológico (Williamson y Thadani, 1992).

CRISIS GELÁSTICAS

La manifestación clínica es risa, la cual es inmotivada, estereotipada, y con frecuencia, acompañada de otras manifestaciones. En algunos casos se asocian a hamartomas hipotalámicos, aunque pueden tener su origen en otras localizaciones, como en el lóbulo temporal o frontal. En el caso de los hamartomas, además de las crisis, se presenta pubertad precoz (Pearce, 2004).

Las crisis gelásticas pueden originarse en tejido ectópico, demostrando que éste tiene el potencial de producir convulsiones, las cuales desaparecen cuando el hamartoma se extirpa en forma completa.

EPILEPSIAS O SÍNDROMES EPILÉPTICOS QUE NO SE PUEDEN CLASIFICAR COMO FOCALES O GENERALIZADOS

Convulsiones neonatales

Se manifiestan de diversas formas, pero las más frecuentes son las llamadas crisis sutiles, las cuales a menudo

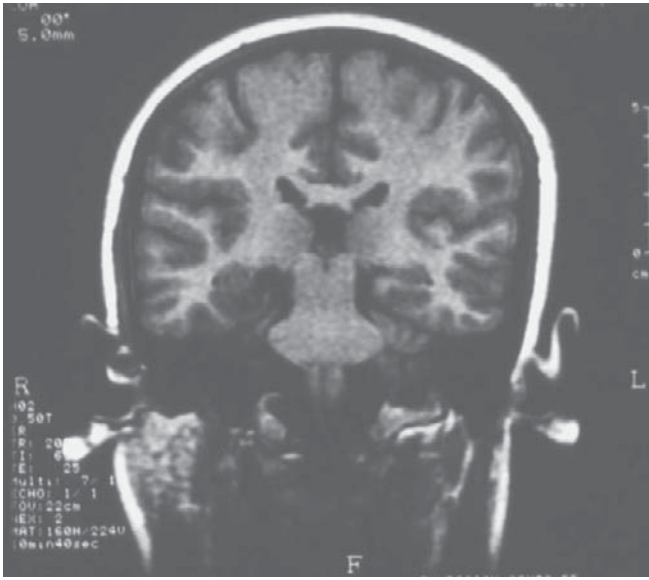


Figura 9-12. Esclerosis mesial temporal derecha.

pasan desapercibidas. Las crisis sutiles son: movimientos de pedaleo, movimientos de nado, movimientos oculares como parpadeo, movimientos clónicos de los ojos, desviación hacia arriba de la mirada y movimientos de la boca como de succión. Otros tipos de crisis neonatales son las crisis en extensión tónicas, las clónicas y rara vez mioclónicas.

Epilepsia mioclónica grave de la infancia

Las crisis aparecen durante el primer año, inician como crónicas unilaterales o generalizadas, relacionadas con fiebre. Luego aparecen las mioclonías. De manera conjunta con la presencia de las crisis, comienza el deterioro del desarrollo psicomotor.

Epilepsia con punta onda lenta continua durante el sueño

La edad promedio de aparición son los cuatro años (8 meses a 12 años) y las crisis se pueden presentar en vigilia o durante el sueño. En vigilia, las crisis son ausencias atípicas, y en el sueño pueden ser parciales o generalizadas. El EEG muestra un patrón de punta onda lenta generalizado continuo durante el sueño profundo. El pronóstico es reservado debido a la presencia de alteraciones neuropsicológicas.

Epilepsia con afasia adquirida o síndrome de Landau-Kleffner

Se presenta entre los 2 y 11 años, y se caracteriza por dos síntomas mayores: afasia adquirida y alteración del EEG con paroxismos de punta onda lenta de características multifocales, en ocasiones, continuas durante el sueño. Las crisis son de buen pronóstico, aunque no ocurre siempre lo mismo con la alteración del lenguaje.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN EPILEPSIA (EVENTOS NO EPILÉPTICOS)

Hay una serie de situaciones médicas que, debido a su forma de presentación, pueden ser fácilmente confundidas con crisis epilépticas (cuadro 9-3), por lo que es importante considerarlas en el diagnóstico diferencial de todo paciente con eventos paroxísticos. Estos eventos se denominan crisis no epilépticas o eventos paroxísticos no epilépticos (Mayor, 2005). Dependiendo de la edad, algunos son más frecuentes que otros.

Síncopes

Una de las alteraciones con la cual más a menudo se confunde una epilepsia es con las crisis sincopales. Los síncope son más comunes que las crisis convulsivas (Lipsitz *et al.*, 1985). Aproximadamente uno de cada cuatro adultos mayores internado en una institución no hospitalaria ha presentado un síncope durante su vida y 23% de pacientes de más 70 años puede presentar una crisis sincopal. La historia clínica es fundamental para diferenciar estas dos entidades. Los síncope neurocardiogénicos que se

Cuadro 9-3. Eventos no epilépticos según grupo de edad

- Recién nacidos:
 - Apnea
 - Temblor
 - Mioclonías fisiológicas
 - Reflejo de Moro
 - Reflujo
- Niños:
 - Reflujo
 - Migraña
 - Espasmo del sollozo
 - Terrores nocturnos
 - Movimientos repetitivos de la cabeza o el cuerpo al inicio del sueño
 - Pesadillas
 - Sonambulismo
 - Despertar confuso
 - Mioclonías del sueño
- Adolescentes y adultos:
 - Seudocrisis
 - Migraña
 - Síncope
 - Ataques de pánico
 - Hipoglucemia
 - Parasomnias
- Adulto mayor:
 - Trastorno del comportamiento del sueño REM
 - Isquemia cerebral transitoria
 - Amnesia global transitoria
 - Síncope
 - Seudocrisis
 - Ataques de pánico
 - Hipoglucemia
- Otros eventos no epilépticos:
 - Disonía
 - Clono
 - Episodios de hiperventilación
 - Manierismos especialmente en personas con retardo mental
 - Tics
 - Estrés postraumático

observan con más frecuencia en jóvenes, generalmente se asocian a estímulos emocionales intensos, como miedo, estar de pie durante mucho tiempo haciendo una fila, ambientes congestionados y acalorados, toma de una muestra de sangre, ingestión de fármacos como β -bloqueadores o diuréticos. Otras causas a tener en cuenta son la hipersensibilidad del seno carotídeo, tos, neuralgia del glossofaríngeo, hipotensión ortostática, síncope miccional y estenosis aórtica. En los casos de síncope, el paciente presenta síntomas premonitorios explicados por hipoperfusión cerebral, como sensación de pérdida de la conciencia, palidez y sudoración. Las crisis sincopales generalmente duran menos de 30 seg. Los síncope pueden asociarse a crisis convulsivas. En las crisis sincopales, al igual que en las epilépticas, puede haber mordedura de la lengua y relajación de esfínteres. El diagnóstico diferencial debe hacerse con una crisis convulsiva. Sheldon *et al.*, idearon una escala para el diagnóstico diferencial entre síncope y crisis convulsiva (cuadro 9-4).

Seudocrisis o crisis psicógenas

Lasseudocrisis o crisis psicógenas son más comunes de lo que en realidad se piensa. De los pacientes referidos a centros especializados en epilepsia para la atención de crisis refractarias, 10 a 30% presentanseudocrisis o crisis psicógenas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tiene crisis convulsivas verdaderas, situación que hace en particular difícil el tratamiento. Las crisis psicógenas se caracterizan por alteraciones en el movimiento, cambios emocionales o de la sensibilidad, o situaciones que simulan crisis convulsivas, pero en realidad su origen es emocional.

Lasseudocrisis pueden simular cualquier tipo de crisis; sin embargo, las más comunes son las tónico-clónicas generalizadas y las parciales complejas. El paciente conseudocrisis puede estarlas fingiendo, para obtener una ganancia secundaria o pueden ser inconscientes. Algunos individuos usan estas crisis para llamar la atención y controlar su entorno. Unas de las diferencias más importantes entre crisis convulsivas reales yseudocrisis son: en las crisis convulsivas no suele haber un factor precipitante;

en lasseudocrisis sí, por lo general un problema emocional. En la crisis reales, el paciente puede recordar algo del evento o no recordarlo, en laseudocrisis hay una total indiferencia o amnesia del evento. En las crisis convulsivas no hay ganancia secundaria; en lasseudocrisis sí. El inicio de una crisis convulsiva es inmediato; en laseudocrisis es progresivo. En las crisis reales, hay daño durante la convulsión (p. ej., traumatismo, luxación o fracturas); en lasseudocrisis esta situación es rara. En las crisis convulsivas, los ojos están abiertos; en lasseudocrisis se encuentran cerrados. Un electroencefalograma interictal es anormal en la mayor parte de los casos de crisis convulsivas; en lasseudocrisis es normal en 63 a 73% de los casos (Devinsky *et al.*, 1996; Devinsky, 1999). La videotelemedría es fundamental para diferenciar estas dos alteraciones. La medición de las concentraciones de prolactina es importante, ya que en 91% de los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas, esta hormona se incrementa, mientras que en lasseudocrisis o crisis parciales no. La muestra de sangre debe tomarse 10 min después de la crisis, y repetirse 90 a 120 min después. El aumento de prolactina de 2.5 veces la basal, sugiere una crisis tónico-clónica generalizada.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La mayoría de los pacientes con epilepsia recibe tratamiento médico con anticonvulsivos, lográndose un buen control de las crisis en cerca de 70 a 80% de los casos que asisten a una consulta de neurología. En algunas series, estas cifras son inferiores ya que incluyen a los pacientes de las clínicas de epilepsia, donde con frecuencia se ven casos de difícil control y candidatos a cirugía.

En alrededor de 5% del total de pacientes es factible la cirugía de epilepsia.

En un grupo pequeño de personas con epilepsia refractaria, especialmente niños, otra opción terapéutica es la dieta cetogénica o el estimulador de nervio vago (Ben-Menache, 2002). Por último, una opción es la de no dar tratamiento alguno a pacientes con epilepsias benignas de la infancia o casos de crisis epilépticas infrecuentes (oligoepilepsia).

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos (AC) evitan la recurrencia de una crisis y están indicados cuando se tiene establecido el diagnóstico de epilepsia, es decir, cuando ocurren dos o más crisis convulsivas. Con algunas excepciones, el tratamiento se inicia después de una primera crisis, como es el caso de pacientes cuyos estudios EEG sean anormales o haya un alto riesgo de una segunda convulsión, al igual que en personas cuya profesión los ponga en peligro si convulsionan nuevamente. Los anticonvulsivos se clasifican en: de amplio espectro y bajo espectro, según su grado de eficacia. Los antiepilepticos de amplio espectro son en particular beneficiosos, porque son de gran utilidad en cualquier tipo de crisis o síndrome convulsivo del adulto. Estos agentes son valproato, lamotrigina, topiramato y zonisamida. Por su parte, los antiepilepticos de

Cuadro 9-4. Diagnóstico diferencial entre un síncope y una crisis convulsiva

	Puntos
Mordedura de lengua al despertar	2
<i>Déjà vu</i> o <i>jamais vu</i>	1
Estrés emocional asociado a la pérdida de conciencia	1
Torsión de la cabeza durante el ataque	1
Postura inusual, amnesia del episodio, movimiento de las extremidades (cualquiera de éstas)	1
Confusión después del ataque	1
Sensación de pérdida de la conciencia	-2
Sudoración previa a la crisis	-2
Crisis asociada a una posición de pie prolongada	-2

Si la puntuación es mayor o igual a 1, es seguro que se trata de una crisis convulsiva.

Si es menor de 1, lo más seguro es que se trate de un síncope (Sheldon y Rose *et al.*, 2002)

bajo espectro son: carbamazepina, difenilhidantoína, gabapentina, tiagabina, la oxcarbazepina y pregabalina. Estos anticonvulsivos deben utilizarse en crisis parciales o parciales que secundariamente generalizan (French y Pedley, 2008). Varios estudios han demostrado efectividad similar entre los diferentes anticonvulsivos para las crisis parciales; sin embargo, un estudio grande aleatorizado demostró que el valproato es superior a la lamotrigina y el topiramato en el control de crisis generalizadas (Marson y Al-Kharusi *et al.*, 2007).

Antes de prescribir un antiepiléptico se debe hacer un diagnóstico adecuado y clasificación del tipo de epilepsia. Hay que saber si se trata, por ejemplo, de una epilepsia primaria generalizada o de una crisis parcial compleja secundariamente generalizada. La información anterior permite al neurólogo dar un pronóstico y establecer la terapéutica farmacológica, así como el tiempo de tratamiento más adecuado. La edad es muy importante para elegir el anticonvulsivo; se sabe que algunos AC están contraindicados en niños o que su absorción es errática, como es el caso de la fenitoína en los recién nacidos. Por ejemplo, los adultos mayores son metabolizadores lentos, tienen mayor fracción libre del fármaco, toman múltiples medicamentos con diferentes interacciones, por lo cual suelen requerir dosis bajas de AC (Bergey, 2004). En mujeres en edad reproductiva debe considerarse la interacción con anticonceptivos orales; estos últimos pueden perder efectividad al administrarse junto con AC inductores hepáticos, también deberá tenerse en cuenta el potencial efecto teratogénico de todas estas sustancias.

Con los AC pueden presentarse algunos efectos secundarios, siendo los más comunes la somnolencia, astenia, dificultad en la concentración, ataxia, diplopía, los cuales varían dependiendo del fármaco. Dentro de las reacciones idiosincrásicas y no relacionadas con la dosis, las más comunes son la agranulocitosis, reacciones alérgicas, desde el exantema hasta un síndrome de Stevens-Johnson, aplasia medular, anemia, o insuficiencia hepática (French, 1994).

Elección de un anticonvulsivo

Adhesión al tratamiento. Son muy importantes la adhesión del paciente al tratamiento, su aceptación y convicción de que debe tomar el fármaco durante un tiempo determinado, por lo general, dos años. Sin embargo, los porcentajes de recurrencia son altos, entre 40 y 50%, después de suspender el anticonvulsivo. Si hay lesiones estructurales o descargas focales en el EEG, las posibilidades de recurrencia son mayores, hasta de 70%. Algunos pacientes deciden continuar el tratamiento de por vida. Cuando la decisión es descontinuar el anticonvulsivo, debe hacerse lentamente, para evitar recurrencias y las instrucciones son las de no conducir vehículos de motor durante 3 a 6 meses después de retirado el agente. La selección del anticonvulsivo debe basarse en el tipo de epilepsia (síndrome) y la facilidad de administración en determinados pacientes. Los AC, cuya vida media permite su administración en una sola dosis, pueden ser de gran comodidad para algunas personas. Es importante interrogar sobre factores que desencadenan las crisis

como el alcohol, la luz intermitente, la privación de sueño, entre otros. Algunos pacientes cuyas crisis se producen con la ingestión de alcohol únicamente, pueden no requerir tratamiento.

La fenitoína y otros anticonvulsivos que producen inducción enzimática hepática (p. ej., la carbamazepina y el fenobarbital) pueden ocasionar osteoporosis. En estos pacientes, tanto varones como mujeres, se recomienda utilizar vitamina D 2 000 UI diarias y calcio 1 200 mg/día. Algunos antiepilépticos, y especialmente el valproato, causan algunos problemas endocrinos como síndromes relacionados con ovario poliquístico, que a su vez puede desencadenar ciclos menstruales irregulares, aumento de peso e hirsutismo. Algunos antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, al igual que la oxcarbazepina y el topiramato, aumentan la eliminación de los anticonceptivos. Por tal motivo, a las mujeres en edad reproductiva que se encuentren recibiendo estos anticonvulsivos, se les recomienda que usen un anticonceptivo que contenga por los menos 50 µg de etinilestradiol para evitar un embarazo. En las pacientes que reciban lamotrigina y simultáneamente anticonceptivos, la dosis de lamotrigina debe ajustarse porque los anticonceptivos aumentan la eliminación de ésta.

Condiciones económicas. La situación económica del paciente o el suministro del fármaco por parte de una institución de seguridad social, deben tenerse en cuenta en la selección de un medicamento. Fármacos costosos muchas veces son imposibles de financiar por parte del enfermo. En ocasiones, deberán escogerse sustancias efectivas y de bajo costo. En algunos casos pueden seleccionarse algunas, más costosas, pero que garanticen un mayor control de las crisis epilépticas.

Mecanismo de acción del anticonvulsivo. Los antiepilépticos actúan en general disminuyendo o bloqueando impulsos eléctricos que se presentan en forma repetitiva a una alta frecuencia; lo hacen especialmente actuando sobre los canales de sodio o sobre el GABA en forma directa o indirecta, reduciendo su degradación, recaptura o síntesis. Algunos actúan de manera diferente, como la etosuximida, que lo hace sobre canales T de calcio en el tálamo, un mecanismo muy específico para el control de ausencias.

Recomendaciones generales

Cuando se inicia la administración de un anticonvulsivo, deben seguirse algunas recomendaciones. De preferencia, el tratamiento se inicia con un solo fármaco (monoterapia) y su selección debe hacerse según el tipo de crisis que presente el paciente (Beghi, 1995). El inicio del antiepiléptico debe ser gradual; el tratamiento puede comenzar con un tercio de la dosis calculada para el enfermo. En situaciones especiales, como en un estado de mal epiléptico, puede utilizarse fenitoína o ácido valproico en la dosis total calculada por vía intravenosa, o en pacientes que reciben este medicamento por vía oral, también puede administrárseles la dosis total en una toma. Se explica de manera clara al paciente cómo iniciar y continuar el tratamiento, sus efectos secundarios, la necesidad de incrementar la dosis

en caso de que no se logre el control adecuado, y la posibilidad de cambio del anticonvulsivo cuando no se logren los resultados esperados o se produzcan efectos secundarios.

El paciente y los familiares deben conocer los riesgos de suspender de manera abrupta el fármaco y sus consecuencias graves, como la presentación de un estado de mal epiléptico. El paciente también debe conocer la duración del tratamiento que por lo general es entre dos y cinco años, con un promedio de 3.5 años (American Academy of Neurology, 1995), con algunas excepciones como la epilepsia mioclónica juvenil, el retardo mental o las lesiones estructurales cerebrales, en las cuales deberá mantenerse la terapéutica de forma indefinida. Por último, deben realizarse estudios de control mediante biometría hemática y pruebas de función hepática en pacientes que reciban fármacos que puedan producir problemas hematológicos o hepáticos. Está indicado medir las concentraciones del medicamento cuando el paciente así los requiera, sin que tengan que ser muy frecuentes. En personas que reciben fenitoína, ácido valproico, carbamazepina o fenobarbital, un monitoreo de concentraciones es suficiente, una vez al año, si el paciente está estable y se han medido los valores dentro de los primeros seis meses a un año de iniciado el tratamiento, y éstos son normales. Como se mencionó anteriormente, se recomienda medir las concentraciones farmacológicas cada año, salvo en situaciones especiales como embarazo, aumento o disminución de peso, adición de otras sustancias que interfieran con el metabolismo del AC o en casos en los cuales no se haya logrado controlar al paciente. Es muy importante informarle a éste que si no se logra controlar con un solo medicamento, deberá adicionarse un segundo AC, y que al llegar a una dosis efectiva, se permitirá retirar el primer fármaco. También deberá plantearse la posibilidad de cirugía de epilepsia cuando no hay control de las crisis, como en el caso de la esclerosis mesial temporal (Mayor, 2003).

Indicaciones respecto a los anticonvulsivos

Cuando se selecciona un antiepiléptico para tratar a un paciente con convulsiones, uno de los objetivos fundamentales es lograr el máximo control de las crisis con el mínimo de efectos secundarios. Muchas personas aceptan efectos secundarios significativos del medicamento para lograr un adecuado control de sus crisis. En la actualidad, con toda la gama de antiepilépticos existentes, lo

deseado es que el paciente no tenga crisis, ni efectos secundarios. Hasta 1993, se utilizaron AC tradicionales que fueron, y son aún, muy importantes en el tratamiento de la epilepsia. Con la introducción de nuevos medicamentos como la gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, la oxcarbazepina, la pregabalina, el topiramato, la vigabatrina y recientemente la rufinamida, lo que se desea es ofrecer a las personas afectadas por la epilepsia una mejor calidad de vida. No obstante, a pesar de la aparición de estos medicamentos, muchos de los fármacos tradicionales son aún de primera elección en epilepsia (cuadros 9-5 y 9-6). Desde hace 15 años se han introducido 13 nuevos antiepilépticos, muchos de los cuales tienen grandes ventajas desde el punto de vista farmacocinético, tolerabilidad y potencial para interactuar con otros agentes. Estos medicamentos son considerados de segunda generación comparados con los antiguos como son el fenobarbital, el ácido valproico, la carbamazepina, la fenitoína y la etosuximida. Aunque sin lugar a duda, todos éstos tienen grandes ventajas, especialmente en cuanto a menores efectos secundarios, no más de 15 a 20% de los pacientes con epilepsia refractaria a los medicamentos antiguos, logran estar libres de crisis con los nuevos fármacos y 30% de los pacientes con epilepsia no logran control de su enfermedad, por lo cual serán necesarios medicamentos de tercera generación, al igual que nuevas terapéuticas (Perucca, 2007).

La *American Academy of Neurology*, en sus guías basadas en la evidencia referente a eficacia y tolerabilidad de nuevos antiepilépticos administrados a nuevos pacientes con diagnóstico de epilepsia, recomienda el uso de anticonvulsivos antiguos como el fenobarbital, fenitoína, ácido valproico/divalproato, carbamazepina o los recientes antiepilépticos como la gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina o topiramato. La elección del anticonvulsivo depende de las características del paciente (nivel A de evidencia), (cuadro 9-7), (French *et al.*, 2004).

Valproato (valproico)

El valproato actúa bloqueando los canales de Na⁺ y activando la conductancia de potasio dependiente del calcio. El medicamento se metaboliza en un 100% en el hígado y se liga a las proteínas en un 90%. Este fármaco no induce otros, pero sí inhibe algunos como los antidepresivos tricíclicos, la carbamazepina, lamotrigina, etosuximida, fenobarbital, primidona y fenitoína. El valproato induce

Cuadro 9-5. Fármacos de elección en crisis generalizadas

Tipo de crisis	Fármacos de primera elección	Otros fármacos útiles
Tónico-clónicas	AV-CBZ-DFH-OXC-LTG	LEV-OXC-PRM-BENZ
Tónicas	AV-BENZ	Felbamato-LTG-TPR
Clónicas	AV	Felbamato-LTG-TPR
Ausencias	AV-Etosuximida-LTG	
Atónicas	AV-BENZ	LTG-Felbamato-TPR
Mioclonías	AV-Clonazepam	LEV-BENZ-Zonizamida-PRM

AV, ácido valproico; BENZ, benzodiazepinas; CBZ, carbamazepina; DFH, difenilhidantoína; PRM, primidona; FBT, fenobarbital; LTG, lamotrigina; LEV, levetiracetam; OXC, oxcarbazepina; TPR, topiramato.

Cuadro 9-6. Fármacos de elección en crisis parciales

Primera elección: CBZ-DFH-AV-OXC
 Segunda elección, medicamentos tradicionales: PRM-FBT-BENZ
 Segunda elección, nuevos antiepilépticos: GB-LTG-LEV-PREG-tiagabina-TPR-VGT-felbamato

OXC, oxcarbazepina; GB, gabapentina; LTG, lamotrigina; PREG, pregabalin; TPR, topiramato; VGT, vigabatrin; LEV, levetiracetam; CBZ, carbamazepina; BENZ, benzodiazepinas; DFH, difenilhidantoína; AV, ácido valproico; PRM, primidona.

otros medicamentos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona. Es inhibido por otros agentes como el felbamato. Es un anticonvulsivo considerado de amplio espectro por su utilidad en crisis parciales (Pellock, 1994), y en cualquier tipo de crisis generalizada. Varios estudios han mostrado su utilidad en el control del estado de mal epiléptico con efectividad similar a la fenitoína. Una gran ventaja es que el valproato puede usarse en pacientes en estado epiléptico que tienen contraindicación para recibir fenitoína o que están hemodinámicamente inestables (Peters, 2005).

La presentación es en cápsulas de 250 y 500 mg. En suspensión es de 250 mg en 5 mL. El divalproato sódico está disponible en tabletas de 250 y 500 mg, en nebulizador de 125 mg, y en ampollitas de 500 mg. La presentación en nebulizador, al igual que la presentación de liberación prolongada "ER" (Retard) del divalproato sódico, ofrece un nivel sérico más estable a lo largo del día y se utiliza con más frecuencia en pediatría.

La diferencia entre el divalproato sódico y el ácido valproico está en una mejor tolerancia gástrica del primero, y al parecer, en una mejor absorción. Algunos pacientes toleran intercambio entre ambos agentes sin molestia alguna.

La dosis es de 15 a 60 mg/kg al día y los niveles séricos deben mantenerse entre 50 y 100 µg/mL. La dosis promedio aceptada en adultos está entre 750 y 3 600 mg. Se recomienda iniciar con una dosis de 10 a 15 mg/kg al día y ajustar la dosis semanal en 5 a 10 mg/kg al día. El fármaco debe administrarse cada 8 a 12 h, y la forma ER en una sola toma al día. Debe iniciarse en forma gradual

como se indicó anteriormente, con un tercio o un cuarto de la dosis total calculada, con el fin de lograr buena tolerancia y evitar efectos secundarios como mareo, náuseas, vómito, vértigo y ataxia.

La administración puede iniciarse así:

250 mg en una sola toma durante cinco días (días 1 al 5).
 250 mg en la mañana y 250 mg en la noche durante cinco días (días 6 al 10).
 250 mg en la mañana y 500 mg en la noche desde el día 11.

Luego de aproximadamente una semana, si el paciente presenta una nueva crisis, se puede prescribir 500 mg en la mañana y 500 mg en la noche. Si hay intolerancia, la dosis puede incrementarse en forma más lenta. Si persisten crisis, luego de una semana de llegar a la dosis calculada, se puede incrementar la dosis en 250 mg cada semana y medir las concentraciones séricas. Algunos de los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, temblor, somnolencia y astenia; otros menos frecuentes son: caída del cabello, disfunción plaquetaria, trombocitopenia, hepatitis, pancreatitis, gastritis y aumento de peso en 20% de los pacientes. En algunos casos, pueden presentarse estados de confusión, somnolencia, irritabilidad y hasta coma. Se han descrito casos raros de encefalopatía por ácido valproico, que pueden simular la forma de una epilepsia parcial continua, y casos de amenorrea. La caída de cabello por lo general es transitoria y puede mejorar con la administración oral de complementos de cinc; el temblor mejora disminuyendo la dosis, y si no es posible, puede adicionarse propranolol. Los casos de hepatotoxicidad son raros y suelen presentarse en menores de dos años con enfermedad metabólica relacionada o en politerapia. El aumento de peso se cree que es producido por una disminución en la β-oxidación de los ácidos grasos y puede llegar a ser hasta de 4.5 a 23 kg, en promedio.

Carbamazepina

La carbamazepina actúa bloqueando los canales de Na⁺, reduciendo las respuestas polisinápticas, bloqueando la potenciación posttetánica, disminuyendo los potenciales talámicos y los reflejos polisinápticos bulbares. Su metabolismo es hepático en un 90%, su vida media es de 10 a 25 h después de su uso crónico. Está ligado a proteínas en un 67 a 81%. La carbamazepina induce su propio metabolismo, requiriendo un aumento progresivo de la dosis para evitar efectos secundarios.

Es útil en crisis parciales con o sin generalización secundaria y crisis tónico-clónicas generalizadas (siempre que el paciente no tenga mioclonías o ausencias asociadas). Su presentación es en tabletas de 200 y 400 mg y suspensión de 100 mg/5 mL. La dosis es de 10 a 20 mg/kg de peso; en niños hasta 30 mg/kg. La dosis promedio en adultos es 600 a 1 200 mg, fraccionada en dos o tres tomas. Los niveles séricos aceptados son de 4 a 12 µg/mL, que se logran después de dos a cuatro días de tratamiento. En los adultos se recomienda comenzar con 200 mg al día siguiendo un incremento gradual como se indica a continuación: 100 mg en la mañana y 100 mg en la noche durante 5 a 7 días, 200 mg en la mañana y 200 mg en la

Cuadro 9-7. Resumen de la Guía basada en la evidencia para manejo de nuevos antiepilépticos en nuevos casos de epilepsia

Antiepiléptico	Monoterapia crisis parciales/mixtas	Ausencias
Gabapentina	Sí ¹	No
Lamotrigina	Sí ¹	Sí ¹
Levetiracetam	No	No
Oxcarbazepina	Sí	No
Tiagabina	No	No
Topiramato	Sí ¹	No
Zonisamida	No	No

¹ No aprobado por la FDA para esta indicación. (American Academy of Neurology, AAN Guidelines and Measures, Jan 1995-Apr 2009).

noche, durante 5 a 7 días, para continuar con 300 mg en la mañana y 300 mg en la noche hasta nueva orden.

Luego de llegar a esta dosis, hay que esperar una semana o más para medir las concentraciones séricas y evaluar si el paciente está controlado y si requiere una dosis mayor. Después de llegar a 600 mg/día, debe incrementarse la dosis, si es necesario, en 200 mg cada una o dos semanas hasta obtener control de las crisis o aparición de efectos secundarios leves que indiquen dosis máximas tolerables en el paciente, como la diplopía. Una forma de saber si el enfermo está cercano a su dosis máxima es la presencia de oscilopsia en la exploración física.

Ocasionalmente, en algunas personas después de haber logrado controlar sus crisis con carbamazepina, reaparecen éstas debido a disminución en los niveles séricos por autoinducción enzimática. En estos casos se requiere un ligero aumento en la dosis, en promedio unos 200 mg para adultos. La adición de fenitoína al tratamiento con carbamazepina, disminuye las concentraciones de esta última.

La carbamazepina es inductora enzimática y predispone a interacciones con otros medicamentos y a disminución en la efectividad de los anticonceptivos que vienen en presentación de microdosis. En pacientes con crisis mioclónicas o ausencias, éstas pueden aumentar con la administración de carbamazepina. Los primeros síntomas de sobredosis son los de diplopía, seguida de mareo, somnolencia, ataxia, dismetría, confusión, y en casos raros, aumento de las crisis convulsivas (crisis paradójica) y distonías. Pueden presentarse reacciones alérgicas que van desde eritema multiforme, hasta síndrome de Stevens Johnson; también puede observarse somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, leucopenia, aplasia medular, hepatitis, pancreatitis, gastritis, entre otros. En pacientes con recuento de leucocitos por debajo de 2 000, debe discontinuarse el fármaco. Cifras altas de carbamazepina producen un efecto diurético moderado con hiponatremia leve asintomática. La carbamazepina puede producir también aumento de peso (2.3 a 4.5 kg) en la tercera parte de los pacientes. Este antiepiléptico puede causar bloqueo cardíaco parcial o completo, o puede agravar un síndrome del seno enfermo.

Fenitoína (difenhidantoína)

La fenitoína actúa bloqueando los canales de Na⁺, su metabolismo es hepático en 90% y su vida media de 22 h; induce otros medicamentos, muchos de los cuales se metabolizan por enzimas hepáticas.

Es un AC indicado en crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales con o sin generalización secundaria. Su presentación es en cápsulas de 100 mg y ampollitas de 250 mg con 50 mg/mL para uso intravenoso. La dosis de carga oral es de 1 000 mg administrados en tres dosis a intervalos de 2 h; la dosis intravenosa (IV) es de 18 mg/kg de peso para ser administrada a 50 mg/min; la dosis promedio en adultos es 300 a 400 mg/día. Los niveles séricos son de 10 a 20 µg/mL. Puede administrarse en una sola dosis al día, lo cual hace cómoda su utilización.

Este agente es fácil de iniciar y la dosis total calculada puede administrarse desde el primer día. La dosis en

un adulto promedio es tres cápsulas de 100 mg en toma única diaria, de preferencia en la mañana o en la noche, para obtener así mayor adhesión al tratamiento por parte del paciente. Una ventaja que ofrece la fenitoína es su presentación en ampollitas, lo que permite dar una dosis de impregnación (epaminización) rápida en casos de estado convulsivo (véase tratamiento del estado convulsivo) y aplicación intravenosa en pacientes en quienes, por alguna razón, se requiere suspender temporalmente la vía oral, como son los casos de cirugías abdominales o pacientes con vómito.

En sobredosis, los primeros síntomas se caracterizan por síndrome cerebeloso con inestabilidad en la marcha, ataxia, dismetría, nistagmo y diplopía; con dosis mayores puede presentarse confusión, somnolencia y crisis paradójicas. Entre los efectos idiosincráticos, el más frecuente es el eritema, que incluso puede convertirse en síndrome de Stevens-Johnson. También puede observarse hiperplasia gingival, hirsutismo, dismorfismo facial, incremento del acné, hepatitis, pancreatitis, leucopenia, aplasia medular, raramente neuropatía, pseudolinfoma, o un cuadro que simula el lupus. En ocasiones, puede observarse degeneración cerebelosa, efectos extrapiramidales como distonías, discinesias o coreas. En pacientes con concentraciones altas de fenitoína puede producirse una encefalopatía con exacerbación de las convulsiones. La hiperplasia gingival, que es tan común, se controla en la mayor parte de los casos con higiene dental adecuada.

Fenobarbital

El mecanismo de acción del fenobarbital, parece ser, prolongando la abertura de los canales de cloro, uno de los componentes de los receptores γ -aminobutíricos. El resultado produce aumento en el flujo de Cl⁻ que tiende a hiperpolarizar la membrana neuronal postsináptica, impidiendo la actividad epileptiforme. El metabolismo de este medicamento es 90% hepático y su vida media es de 49 a 120 h. Se liga a las proteínas en un 50%.

El fenobarbital (FBT) es tan efectivo como la carbamazepina o la fenitoína en las crisis tónico-clónicas generalizadas. Está también indicado en las convulsiones neonatales, se usa como fármaco de segunda o tercera línea en las crisis tónico-clónicas generalizadas. En el estado de mal epiléptico se considera un agente de segunda línea cuando falla el uso del lorazepam o diazepam. Este fármaco tiene una ventaja grande sobre la fenitoína y la carbamazepina, y es el precio. Sin embargo, en países desarrollados es muy poco utilizado debido a los efectos secundarios como sedación, reacción eritematosa, problemas cognitivos, hiperactividad y ataxia.

Su dosis es de 1 a 3 mg/kg de peso; la dosis promedio en adultos es de 90 a 240 mg/día. y el tiempo que toma el fármaco en adquirir niveles estables es 14 a 21 días. Los niveles aceptados oscilan entre 20 y 40 µg/mL.

Con la administración de fenobarbital se han descrito algunas reacciones idiosincráticas que incluyen exantema cutáneo, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatitis e ictericia y osteoporosis. En estado de mal epiléptico puede administrarse por vía intravenosa a una dosis de 15 mg/kg de peso.

Primidona

Aunque este medicamento es poco utilizado hoy en día para el tratamiento de la epilepsia; es útil en crisis parciales con o sin generalización, en crisis tónico-clónicas generalizadas, mioclonías y eventualmente como monoterapia o coadyuvante en epilepsia de difícil control. Al igual que el fenobarbital su ventaja es el bajo costo.

La presentación es en tabletas de 250 mg. La dosis inicial en adultos es de 100 a 125 mg/día, pudiéndose aumentar entre 100 y 125 mg/día cada tres a siete días, hasta llegar a la dosis de 250 mg tres veces por día.

La primidona se metaboliza a FBT y feniletilmalonamida (PEMA). La efectividad de este fármaco es muy similar a la del FBT, sin embargo, no es muy bien tolerado al inicio en algunos pacientes. Las reacciones idiosincráticas son similares a las del FBT.

Etosuximida

La etosuximida es un AC poco usado en la actualidad, y tiene indicación exclusiva para el tratamiento de las ausencias. Produce mejoría en su totalidad o casi completamente en 50% de los pacientes y reduce la frecuencia de las crisis en 40 a 45% de los casos. No es efectivo en crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas. El mecanismo de acción más aceptado de la etosuximida es el de actuar a nivel de los canales de calcio o a nivel del tálamo. La dosis recomendada es 15 a 40 mg/kg una vez al día o con las comidas. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómito, fatiga, cefalea, mareo y cambios en el comportamiento. El metabolismo es hepático.

Clonazepam

El clonazepam está indicado en crisis de ausencias, crisis mioclónicas y tónico-clónicas. Uno de los problemas para su administración a largo plazo es la tolerancia que desarrolla en los pacientes. Su mecanismo de acción, al igual que otras benzodiazepinas, es a través del GABA y los canales de cloro.

La presentación es en tabletas 0.5 y 2 mg y ampollitas de 1 mg. La dosis de clonazepam es muy variada en adultos, desde 1 a 6 mg; se debe iniciar con dosis bajas como 0.25 a 0.5 mg. Su vida media es 27 ± 5 h. Su metabolismo es hepático. Los valores séricos aceptados están entre 40 y 60 µg/ml.

El clonazepam también es útil en el estado de mal epiléptico, siendo un medicamento con características similares al lorazepam; es una alternativa terapéutica. Administrado junto con fenitoína puede aumentar, disminuir o mantener las concentraciones de fenitoína. Si se proporciona junto con carbamazepina o FBT se reducen los niveles de clonazepam.

Clobazam

Está clasificado dentro del grupo de benzodiazepinas. Desde hace varios años se usa sobre todo en países europeos, en EUA sólo ocasionalmente es mencionado. Se utiliza con mayor frecuencia en crisis catameniales, en las que por lo común se adiciona al medicamento que la paciente está recibiendo y durante el tiempo en que aparecen las crisis. Por lo general, se administra dos a cuatro días antes del inicio del periodo menstrual. Especialmente en

la literatura europea, el clobazam se recomienda para el tratamiento de epilepsias refractarias en niños. También es coadyuvante en crisis parciales que generalizan o no, adicionándose con frecuencia a la carbamazepina, la oxcarbazepina o a la fenitoína.

Su presentación es en tabletas de 10 y 20 mg, con una dosis promedio de 0.3 a 1 mg/kg de peso. Generalmente se inicia con 10 mg en la noche y la dosis se ajusta en 5 mg cada vez, hasta lograrse el control.

Al igual que otras benzodiazepinas produce tolerancia y puede perder efectividad con el paso del tiempo, lo que hace que en general no sea un agente de uso continuo.

NUEVOS ANTICONVULSIVOS (NAC)

Cerca de 20 a 30% de los pacientes con epilepsia no tienen control adecuado de sus crisis o tienen que soportar efectos secundarios indeseables de los antiepilépticos; en ocasiones, dichos efectos son más molestos que las mismas crisis. Estos hechos han llevado al desarrollo de nuevos fármacos con menos efectos secundarios. Muchos de estos NAC están disponibles, y otros se encuentran en las últimas fases de estudio.

La mayor parte de los NAC actúan sobre los canales de sodio (Macdonald, 1997) y algunos bloquean en forma indirecta la liberación del glutamato. Agentes como la vigabatrina y la tiagabina actúan sobre el GABA.

En la actualidad, varios de los NAC pueden utilizarse como de primera elección para tratar la epilepsia, como es el caso de la oxcarbazepina en el tratamiento de crisis de inicio parcial y la lamotrigina en ausencias o en epilepsia mioclónica juvenil. Otros NAC se utilizan como medicamentos de segunda elección como monoterapia o como coadyuvantes. Ninguno requiere control de las concentraciones séricas, situación que algunos médicos y pacientes consideran ventajoso; pero a veces genera inseguridad en otros.

Los efectos secundarios de casi todos los anticonvulsivos son los mismos descritos para los fármacos tradicionales: mareo, ataxia, dismetría, diplopía y somnolencia; otros efectos son más específicos para algunos de estos agentes (cuadro 9-8).

Felbamato

Este medicamento de uso muy limitado en la actualidad, se recomienda en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut mayores de cuatro años de edad que no responden a otros antiepilépticos, en personas de más de 18 años, con crisis parciales intratables, que no hayan respondido a otros anticonvulsivos, en individuos que estén recibiendo felbamato por más de 18 meses (AAN, feb, 2006). Su mecanismo de acción es a nivel de receptores NMDA; algunos estudios muestran cómo podría actuar también bloqueando los canales de sodio. Su vida media es de 20 a 23 h y tiene un metabolismo hepático. Su presentación es en tabletas de 600 mg y suspensión de 600 mg/5 ml.

Cuadro 9-8. Resumen de los efectos secundarios de los NAC

Anticonvulsivo	Efecto secundario grave	Efecto secundario leve
Gabapentina	Ninguno	Aumento de peso, edema periférico, cambios de comportamiento ¹
Lamotrigina	Eritema, Steven-Johnson. Necrólisis tóxica epidérmica, principalmente con valproato/divalproato. Reacción de hipersensibilidad renal y hepática, artritis	Irritabilidad/cambios de comportamiento
Oxcarbazepina	Hiponatremia (más común en adultos mayores) Eritema	Ninguno
Tiagabina	Estupor o estupor con punta y onda	Debilidad
Topiramato	Nefrolitiasis, glaucoma de ángulo abierto, hipohidrosis ¹	Acidosis metabólica, pérdida de peso, disfunción del lenguaje
Zonisamida	Eritema, cálculos renales, hipohidrosis	Irritabilidad, fotosensibilidad, pérdida de peso

¹ Predominantemente en niños. (American Academy of Neurology, AAN Guidelines and Measures, Jan 1995-Apr 2009).

Los efectos potenciales de toxicidad ocurren sobre todo en la médula ósea, originando anemia aplásica y hepatotoxicidad. Se calcula que el riesgo de anemia aplásica en pacientes que reciben este agente es de 1 en 2 000 a 5 000, comparado con la carbamazepina, que es de 1 en 80 000 casos aproximadamente. La insuficiencia hepática también se observa con cierta frecuencia y se calcula que 1 de cada 30 000 pacientes puede presentarla. Al combinarse con difenilhidantoína o carbamazepina se requiere disminuir las dosis de estas dos.

Se recomienda realizar una biometría hemática cada dos a tres semanas y pruebas de función hepática frecuentes. Otros efectos secundarios incluyen insomnio, cefalea, diplopía y anorexia con pérdida significativa de peso en algunos casos.

Gabapentina

El mecanismo de acción más aceptado es el de ligarse a la subunidad alfa-2-delta, de los canales de calcio en la neurona. El fármaco tiene una vida media de 5 a 7 h; está ligado a proteínas en menos del 3%. La gabapentina no se metaboliza, se excreta sin cambio por el riñón (Rain-say, 1993).

Este agente, aunque es considerado como coadyuvante, es igualmente útil como monoterapia y se usa en algunos casos como medicamento único debido a su eficacia (French, 2004). Está indicado sobre todo en crisis parciales de difícil control con o sin generalización. Es especialmente útil en el tratamiento de algunos pacientes por sus escasos, o casi nulos, efectos secundarios, y por carecer de interacción con otros fármacos. De los nuevos anticonvulsivos, posiblemente es el de más fácil manejo y con menos efectos secundarios. Su mecanismo de acción se desconoce, aunque su efecto podría ser gabaérgico.

Su presentación es en cápsulas de 300 y 400 mg, y tabletas de 400 y 600 mg. La dosis en adultos es de 900 a 3 600 mg por día, divididos en tres tomas.

El tratamiento se inicia con 300 a 400 mg/día y la dosis se va incrementando gradualmente en 300 a 400 mg cada tres días; esta dosis puede aumentarse hasta 3 600 mg en casos de difícil control.

Una gran ventaja de la gabapentina sobre otros anticonvulsivos es que no posee interacción con otros antiepilépticos o con otros fármacos, dada su casi nula unión a proteínas. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes se tienen el aumento de peso y edema periférico, son también frecuentes el mareo, la diplopía y la ataxia; su uso durante el embarazo no está aceptado, se requiere aún mayor experiencia.

Lamotrigina

La lamotrigina actúa bloqueando los canales de Na⁺ y bloquea la liberación de glutamato y aspartato durante la descarga. Se liga a proteínas en un 45% y su metabolismo es hepático. Su vida media como monoterapia es de 24 a 35 h. Cuando se administra con antiepilépticos que producen inducción hepática como el fenobarbital, la carbamazepina o la fenitoína, su vida media se reduce a 15 h. En unión con ácido valproico su vida media es de 68 a 74 h. Como consecuencia, cuando se administra con sustancias inductoras enzimáticas deben darse dosis más altas de lamotrigina, y dosis más bajas cuando se administra con ácido valproico.

La lamotrigina es uno de los nuevos antiepilépticos de amplio espectro; puede utilizarse como coadyuvante o como monoterapia. Es efectiva en crisis parciales y secundariamente generalizadas; también se ha usado en epilepsias primarias generalizadas y en algunos casos de Lennox-Gastaut. Como monoterapia su acción es muy comparable a la fenitoína o a la carbamazepina, se absorbe muy bien.

Su presentación es en tabletas dispersables o efervescentes de 5, 25, 50, 100 y 200 mg. Para iniciar este tratamiento no se recomienda una dosis de carga por la posibilidad de generar un eritema grave. La posología recomendada para monoterapia es: semanas 1 y 2, 25 mg/día; semanas 3 y 4, 25 mg cada 12 h; semanas 5 y 6, 50 mg cada 12 h; semanas 7 y 8, 100 mg cada 12 h. En pacientes que reciben antiepilépticos que produzcan inducción enzimática, la dosis recomendada es: semanas 1 y 2, 50 mg una vez al día; semana 3 y 4, 50 mg 2 veces al día; semana 5, 100 mg 2 veces al día. La dosis de mantenimiento por lo general es de 300 a 500 mg/día. En pacientes que

reciben ácido valproico junto con la lamotrigina, el esquema recomendado es: semanas 1 y 2, 25 mg/día en días alternos; semanas 3 y 4, 25 mg diarios; semana 5, 25 mg cada 12 h. La dosis de mantenimiento es de 100 a 400 mg. Se recomienda aumentar la dosis en 25 mg cada dos semanas. Dentro de los cinco efectos secundarios observados con mayor frecuencia en estudios de investigación están: mareo, cefalea, diplopía, ataxia y náuseas. Se ha descrito exantema en cerca de 10% de los pacientes y con menos frecuencia reacciones dermatológicas más graves como síndrome de Steven Johnsons, especialmente en personas que reciben ácido valproico. Las reacciones dermatológicas son más comunes cuando el ajuste de la dosis se hace en forma rápida y a dosis mayores a las recomendadas; siendo más frecuentes hacia las semanas cuarta y sexta de iniciado el medicamento.

Levetiracetam

El mecanismo de acción del levetiracetam es ligándose a la proteína SV2A de la vesícula sináptica. Su vida media es de 6 a 8 h. Se liga a proteínas en menos de 10%. No se metaboliza, y se excreta por el riñón sin mayores cambios.

Su presentación es en tabletas de 250, 500 y 1000 mg; y en ampollitas para uso IV. Estas últimas están indicadas para pacientes que no pueden recibir vía oral, en el posoperatorio o en caso de vómito. La dosis promedio es entre 1 500 y 3 000 mg. Se recomienda iniciar con 500 mg cada 12 h con incrementos de 500 a 1 000 mg cada dos semanas.

Dentro de los efectos secundarios más comunes, de acuerdo a estudios clínicos publicados, figuran la somnolencia, astenia, infecciones (reacciones gripales) y mareo. De éstos, los que más llevan al paciente a discontinuar el medicamento son la somnolencia, el mareo y la astenia.

En las guías basadas en la evidencia de la *American Academy of Neurology*, el levetiracetam no se recomienda como monoterapia en epilepsias parciales o mixtas, tampoco en ausencias. Está recomendado como coadyuvante en las diferentes formas de epilepsia como las parciales con o sin generalización secundaria o en epilepsias refractarias como coadyuvante (Genton, 2006). No hay suficiente evidencia para recomendar el levetiracetam como coadyuvante en una epilepsia primaria tónico-clónica generalizada de tipo refractaria. Junto con la gabapentina y la pregabalina, es un fármaco de elección en pacientes con insuficiencia hepática debido a que no tiene transformación en el hígado. Algunos estudios muestran que es un medicamento con un buen potencial para su uso en estado de mal epiléptico.

Oxcarbazepina

El mecanismo de acción de la oxcarbazepina es bloquear los potenciales de acción dependientes de sodio. Este medicamento se liga a las proteínas en un 40%; más del 95% se excreta completamente por la orina. La oxcarbazepina no induce el metabolismo de otros medicamentos. Es similar a la carbamazepina. Una ventaja importante de ésta es que no tiene autoinducción enzimática, es menos

inductora del metabolismo hepático y tiene menos interacción con otros antiepilépticos (Dam, 1989). Es uno de los nuevos anticonvulsivos aceptado como fármaco de primera elección en crisis parciales simples, en crisis parciales complejas y en crisis tónico-clónicas generalizadas, siempre que estas últimas no se acompañen de ausencias o mioclonías (French, 2004).

La presentación es en tabletas de 300 y 600 mg, o en suspensión al 6%, 300 mg/5 mL.

Su vida media es aproximadamente de 14 h. Se recomienda iniciar con una dosis de 300 mg 2 veces al día e ir aumentando en 300 a 600 mg/día hasta llegar a una dosis de 2 400 a 3 000 mg/día. La oxcarbazepina puede tomarse con los alimentos.

Es un medicamento con pocos efectos secundarios, el más grave es la hiponatremia que se presenta sobre todo en adultos mayores, además de casos de eritema. Si hay hiponatremia suele ser asintomática, salvo en adultos mayores como se mencionó antes (cerca de 6% de los pacientes), especialmente cuando reciben diuréticos; no debe suministrarse cuando el sodio sérico es inferior a 125. En pacientes que además reciben diuréticos, se recomienda una dieta normal en sodio y control de niveles del mismo.

Pregabalina

El mecanismo de acción de este medicamento es mediante la unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio en la neurona. El medicamento se elimina en más del 98% por el riñón. La vida media es de 6.3 h. La pregabalina es uno de los nuevos anticonvulsivos; está indicado en crisis parciales con o sin generalización secundaria. Aunque puede utilizarse en monoterapia, por lo general está indicado como coadyuvante en epilepsias de difícil control.

Su presentación es en cápsulas de 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300 mg, con una dosis promedio en adultos de 150 a 900 mg/día.

Por tener un metabolismo renal y unión a proteínas que no es significativa, es una buena indicación en pacientes con insuficiencia hepática, en aquellos con politerapia, y al igual que la gabapentina y el levetiracetam en pacientes con un fondo alérgico a otros anticonvulsivos.

Tiagabina

Hoy en día, es un anticonvulsivo poco usado y está indicado como coadyuvante en crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria a tónico-clónica.

El mecanismo de acción es inhibiendo la recaptura del GABA por la membrana presináptica. Se elimina por el hígado y el metabolismo se hace a través del citocromo P-450, interactuando así con otros anticonvulsivos. Tiene una vida media reducida, situación que hace necesario administrarlo tres veces al día.

Su presentación es en comprimidos de 2, 4, 12 y 16 mg. La dosis recomendada es de 32 a 56 mg/día en adultos. Los efectos secundarios más comunes que se han observado en estudios clínicos, son: mareo, astenia, somnolencia, náuseas, nerviosismo irritabilidad y eritema.

Topiramato

El topiramato tiene varios mecanismos de acción, actúa bloqueando los canales de Na⁺, aumenta el Gaba, activa la conductancia de potasio y es inhibidor de la anhidrasa carbónica. Está ligado a proteínas en un 15 a 41%; la vida media es de 21 h. La FDA (por su nombre en inglés *Food and Drug Administration*) recomienda este fármaco como monoterapia en pacientes mayores de 10 años, con crisis parciales o convulsiones tónico-clónicas primariamente generalizadas. Está indicado como coadyuvante en pacientes con crisis parciales o en crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas. También puede utilizarse en pacientes de dos años, o mayores, que tienen síndrome de Lennox-Gastaut. Es eliminado en su mayor parte por el riñón, mientras una porción muy pequeña la metaboliza el hígado. La presentación es en tabletas de 25, 50 y 100 mg. o nebulizador de 15 mg. La dosis es de 5 a 10 mg/kg. En adultos se recomienda iniciar con 50 mg/día, que debe aumentarse de manera progresiva en 50 mg cada dos semanas, hasta una dosis de 200 a 500 mg en promedio.

En estudios clínicos, los efectos secundarios más comunes son: somnolencia, mareo, ataxia, nerviosismo y fatiga. Puede observarse también anhidrosis (en niños), glaucoma agudo que desaparece al suspender el medicamento y cálculos renales, por lo que se recomienda aumentar la ingesta de agua.

Vigabatrina

El mecanismo de acción de la vigabatrina es bien conocido, inhibe la enzima ácido γ -aminobutírico transaminasa, que degrada el GABA en el SNC. La vigabatrina no se metaboliza en seres humanos, se excreta casi completamente por la orina. Este es otro de los antiepilépticos nuevos que tiene especial efectividad en crisis parciales de difícil control; la respuesta en espasmos infantiles es también muy buena. Algunos estudios han demostrado beneficio en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia mioclónica; sin embargo, en otros no (Ben-Menachem *et al.*, 2008).

Su presentación es en tabletas de 250 y 500 mg y la dosis en adultos es de 2 a 4 g, en niños de 100 a 150 mg/kg/día. Se recomienda iniciar con una dosis de 0.5 a 1 g, e ir aumentando la dosis en 1 g cada dos semanas.

Los efectos secundarios más frecuentes en estudios clínicos son la sedación y la fatiga. En EUA, no se comercializa este medicamento por la posibilidad de producir un defecto irreversible de los campos visuales. Otros efectos secundarios menos frecuentes son el aumento de peso, temblor, eritema, depresión y hasta cuadros de psicosis.

Fosfenitoína

Es un profármaco de la fenitoína con innumerables ventajas, como el poder administrarse por vía intravenosa o la intramuscular. Es soluble en agua y se transforma por completo a fenitoína cuando se administra por vía paren-

teral. Su mayor utilidad es en el estado de mal epiléptico. El 1.5 de fosfenitoína es equivalente a 1 mg de fenitoína y su dosis de administración en miligramos es equivalente a la fenitoína; es decir, la dosis para un estado de mal epiléptico es de 15 a 20 mg/kg tanto de fenitoína como de fosfenitoína. Se puede administrar a una velocidad de 150 mg/min; así, para un paciente de 60 kg de peso puede administrarse el medicamento en unos 6 a 7 min. La fosfenitoína tiene la ventaja que no es irritante y, por lo tanto, no produce flebitis. El mayor inconveniente de este medicamento es su costo.

ELECCIÓN DE NUEVOS ANTICONVULSIVOS Y COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Una vez que el paciente con epilepsia tiene un diagnóstico adecuado y no hay una respuesta apropiada al anti-epiléptico específico para el tipo de epilepsia, o se observan efectos secundarios importantes que llevan a intolerancia o al retiro del agente, y se han usado difenilhidantoína, carbamazepina, primidona, ácido valproico u oxcarbazepina en crisis parciales, y valproato en caso de epilepsia primaria generalizada (mioclonías, ausencias aisladas o asociadas a tónico-clónicas), debe tomarse la decisión de cambiar o adicionar un NAC. Varios NAC funcionan en conjunto con uno de los tradicionales (Leppik, 1994) (cuadro 9-9).

En espasmos infantiles o síndrome de West una buena elección como alternativa a la ACTH es la vigabatrina, como se mencionó anteriormente. Un caso particular es la respuesta de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y esclerosis tuberosa a la vigabatrina. Sin embargo, en caso de epilepsia mesial temporal, la falta de respuesta a dos o más fármacos de primera línea, es indicación para tratamiento quirúrgico debido a sus buenos resultados (Mayor, 2003).

Cuando un paciente esté recibiendo carbamazepina para crisis parciales complejas, pero presente efectos secundarios importantes como reacción alérgica, sedación, diplopía o ataxia, debe considerarse cambiar a oxcarbazepina. En un sujeto con crisis de ausencias, mioclonías o epilepsia mioclónica juvenil que no responda adecuadamente al valproato o que tenga efectos secundarios, una opción es la lamotrigina; la combinación de estos dos agentes es útil cuando no hay respuesta a la monoterapia.

Aunque en epilepsia el ideal es la monoterapia, en algunas ocasiones puede requerirse politerapia para controlar las crisis, lográndose buenos resultados. Lo apropiado cuando se van a administrar dos anticonvulsivos de manera concomitante, es usar dos antiepilépticos con mecanismos de acción diferente. A continuación, se presentan algunas de las combinaciones más aceptadas (cuadro 9-10). En ocasiones, el paciente puede mostrar resistencia a todos estos antiepilépticos y sus combinaciones, por lo tanto, en estos casos se deben considerar opciones como la cirugía de epilepsia, el estimulador del nervio vago o una dieta cetogénica.

Cuadro 9-9. Uso de nuevos antiepilépticos en epilepsia primaria generalizada refractaria y en el síndrome Lennox-Gastaut

Antiepiléptico	Epilepsia primaria generalizada refractaria	Síndrome de Lennox-Gastaut
Gabapentina	Insuficiente evidencia para recomendarse en este tipo de crisis (nivel U)	
Lamotrigina	Insuficiente evidencia para recomendarse en crisis tónico-clónica generalizadas refractarias (nivel U)	Puede usarse en crisis de caída en niños y adultos (nivel A)
Topiramato	Puede usarse en crisis refractarias tónico-clónicas granizadas en adultos o niños (nivel A)	
Tiagabina	Insuficiente evidencia para tratar crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias (nivel U)	
Oxcarbazepina	Insuficiente evidencia para tratar crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias (nivel U)	
Levetiracetam	Insuficiente evidencia para tratar crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias (nivel U)	
Zonisamida	Insuficiente evidencia para tratar crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias (nivel U)	

Nivel de recomendación: **A:** establecida como efectiva, inefectiva, perjudicial, o como útil o no útil. **B:** probablemente efectiva, inefectiva, perjudicial, útil o no útil. **C:** posiblemente efectiva, inefectiva, perjudicial, útil o no útil. **U:** información inadecuada o controvertida. Tratamiento no probado. (American Academy of Neurology, AAN Guidelines and Measures, Jan 1995-Apr 2009).

Consideraciones para suspender los antiepilépticos

Suspender el tratamiento con antiepilépticos en un paciente controlado y libre de crisis es un tema controvertido. Sin embargo, de manera continua, se plantea esta opción cuando un paciente no ha presentado crisis durante más de dos años, en el caso de niños, o más de cuatro, en adultos. Ésta es una difícil decisión, que debe estar basada en un juicio clínico que analice la calidad de vida y los efectos secundarios de los medicamentos, comparados con el riesgo de recurrencia de convulsiones después de suspenderse la farmacoterapia. La excepción son los casos de epilepsias benignas de la infancia, las cuales en su mayor parte remiten en la adolescencia.

Siendo la epilepsia una enfermedad crónica, las implicaciones futuras de esta decisión tienen un efecto importante en la vida del paciente, en la de los familiares y en el ambiente que lo rodea. Por ello, es necesario analizar e individualizar cada caso antes de tomar una decisión definitiva.

Hay algunos factores específicos que sirven como predictores para suspender con éxito la administración

Cuadro 9-10. Esquema para la combinación de antiepilépticos

Crisis parciales o secundariamente generalizadas

Carbamazepina + ácido valproico
 Carbamazepina + lamotrigina
 Carbamazepina + gabapentina
 Carbamazepina + pregabalina
 Carbamazepina + clobazam
 Carbamazepina + levetiracetam
 Carbamazepina + primidona
 Ácido valproico + lamotrigina
 Ácido valproico + gabapentina
 Ácido valproico + topiramato
 Lamotrigina + oxcarbazepina
 Lamotrigina + vigabatrin
 Oxcarbazepina + clobazam
 Oxcarbazepina + valproico
 Oxcarbazepina + primidona
 Oxcarbazepina + gabapentina
 Oxcarbazepina + pregabalina
 Oxcarbazepina + levetiracetam
 Vigabatrin + clobazam

Epilepsias primarias generalizadas

Valproato + etosuximida
 Valproato + primidona
 Valproato + Lamotrigina
 Valproato + Levetiracetam
 Valproato + Topiramato
 Levetiracetam + Lamotrigina

del medicamento. Es importante destacar que si bien el tratamiento con fármacos utilizados contra la epilepsia no ha demostrado ser curativo, puesto que el proceso de la epileptogénesis continúa activo a pesar de la terapéutica, sí está demostrado que mejora la calidad de vida y previene el riesgo de recurrencia de las convulsiones.

Dentro de los factores que se consideran importantes e influyen en el control de las crisis y el pronóstico, están la presencia o la ausencia de déficit neurológico coexistente, la duración del tratamiento, la facilidad en el control de las crisis, frecuencia, duración, gravedad y los resultados en el electroencefalograma y las IRM de cerebro.

Hay varios estudios referentes a la suspensión del fármaco. Se menciona aquí específicamente el trabajo de Dean y Penry (1992), quienes estudiaron 558 pacientes con epilepsia intratable, niños y adultos, fueron elegidos retrospectivamente y luego seguidos de manera prospectiva durante más de cinco años. Todos ellos estuvieron libres de crisis, al menos, durante cuatro años bajo tratamiento antiepiléptico. A 126 de estos pacientes se les suspendió el medicamento con un riesgo de recurrencia de 22%. De los 432 pacientes que permanecieron con tratamiento, hubo una recurrencia baja, de 8%. En la mayoría de los pacientes que continuaron con la farmacoterapia y tuvieron crisis, éstas eran precedidas de factores como estrés emocional, privación de sueño, fatiga, y en algunos casos, enfermedad recurrente y falta de adherencia al tratamiento.

Ventajas de discontinuar el fármaco

Las ventajas de suspender el medicamento son evidentes. Uno de los problemas más comunes en la práctica es la adherencia al tratamiento por parte del paciente, lo cual

con frecuencia lo expone al riesgo de estado convulsivo. Al discontinuar el fármaco disminuyen y se suprimen los riesgos de efectos secundarios indeseables y reacciones idiosincráticas que se presentan en mayor o menor grado; además, se obtienen beneficios económicos.

Recomendaciones para la suspensión

En la actualidad, hay diversos esquemas para suspender el medicamento; la suspensión debe hacerse de manera gradual para evitar exacerbación de las crisis epilépticas, como un efecto paradójico, el cual se presenta con casi todos estos fármacos. En la mayor parte de los esquemas se recomienda discontinuar el fármaco en un periodo no inferior a seis meses; en lo particular, cada esquema puede variar y son importantes el juicio clínico y la experiencia del médico tratante. En cada caso, se recomienda reducir la dosis en un lapso de 12 meses de la siguiente manera:

- 20% de la dosis total durante tres meses.
- 20% más en los tres meses siguientes.
- 20% más en los dos meses siguientes.
- 20% más en los dos meses siguientes.
- 20% restante durante los dos últimos meses.

El caso óptimo para suprimir la terapéutica anticonvulsiva debe ser un paciente libre de crisis epilépticas al menos durante un periodo de dos a tres años, presencia de un solo tipo de crisis con buen control desde el inicio del tratamiento, que el diagnóstico no sea el de epilepsia mioclónica juvenil (por el alto riesgo de recaída al suspender el fármaco), estudio neurológico normal, ausencia de déficit cognitivo o retardo mental, EEG seriados dentro de límites normales, IRM de cerebro normal y enfermos con diagnóstico de epilepsia idiopática. La decisión de suspender el fármaco debe ser tomada en conjunto, teniendo en cuenta no sólo al paciente y al médico, sino también a los familiares más cercanos. Es importante recalcar que debe haber, al menos, un intervalo libre de crisis, mínimo de dos años para hacer el intento de suspensión. Además, es aconsejable no conducir vehículos de motor durante cuatro meses a partir de que se inicia la suspensión del medicamento, ni efectuar trabajos o practicar deportes que impliquen riesgo para el paciente durante los primeros 6 a 12 meses del inicio de la suspensión.

EPILEPSIA Y CRISIS ÚNICAS

Definiciones conceptuales

La distinción entre crisis única y epilepsia es relevante, tanto desde el punto de vista conceptual como práctico. La epilepsia se caracteriza por la tendencia espontánea a presentar episodios de disfunción neurológica, cuyas manifestaciones son múltiples pero que tienen como sustrato una actividad neuronal hipersincrónica, anormal y paroxística (Engel, 1998). Por otra parte, las crisis convulsivas pueden ser sólo un síntoma de una alteración cerebral transitoria, como las producidas por alteraciones

metabólicas, uso de fármacos proconvulsivos o daño estructural agudo (Engel, 1989). En la epilepsia existe una red neuronal, que funciona de modo crónico en forma anormal, generando crisis clínicas periódicamente. En cambio, en las crisis epilépticas reactivas, es decir inducidas por una situación transitoria, no hay un tejido neuronal crónicamente hiperexcitable involucrado. La epileptogénesis es el proceso patológico que transforma una red neuronal normal en una espontánea hiperexcitable, y es la condición necesaria para la existencia de epilepsia; en las crisis reactivas esa red no existe.

Teniendo presente estos conceptos, desde un punto de vista práctico, es evidente que los antiepilepticos (que son sintomáticos) deben administrarse a los portadores de epilepsia, y no en casos que no se asocian a mayor riesgo de recurrir, como lo son las crisis reactivas, en las que se requiere únicamente corrección del desencadenante. Sin embargo, la situación es más compleja cuando no está presente este factor, ya que se puede estar frente a la primera manifestación clínica de una epilepsia propiamente dicha, debiendo entonces considerarse la posibilidad de una terapéutica a largo plazo, por el riesgo de recurrencia de los eventos epilépticos.

Conducta diagnóstica ante una crisis única

En general, las crisis únicas que llevan a consulta médica son convulsivas. Los pacientes con episodios de desconexión, ya sea crisis de ausencia o parciales complejas, menos frecuentes buscan ayuda médica en el primer episodio. Ante un evento convulsivo único, la primera dificultad que surge es precisar su naturaleza, dificultad mayor que la encontrada frente a crisis epilépticas recurrentes. Se trata de una situación nueva para el paciente y su entorno, que en el caso de las convulsiones generalizadas resulta muy dramática y no permite la observación de detalles que orienten al clínico. Los datos de la historia clínica son aquí cruciales y, en especial, debe indagarse la presencia de las siguientes características: a) **síntomas precedentes**: que pueden orientar a un aura, es decir, a una crisis epiléptica de inicio focal, o a eventos no epilépticos como pródromos vasovagales en un síncope; b) **duración del evento**: las crisis epilépticas son casi siempre muy breves y, con excepción del estado de mal epiléptico, los muy prolongados hacen dudar de este diagnóstico; c) **relación del inicio de la inconsciencia con manifestaciones motoras**: la aparición de componentes tónicos o clónicos breves, tardíamente en una crisis de inconsciencia, en particular en un contexto que oriente a síncope (síntomas neurovegetativos precedentes, desencadenantes posibles, entre otros), apoya este último diagnóstico ("síncope convulsivo") y no debe interpretarse como de naturaleza epiléptica; d) **intermitencia de síntomas en un mismo episodio**: debe hacer pensar en eventos no epilépticos, como crisis psicógenas, ya que fisiopatológicamente es incomprensible en una crisis epiléptica que una vez desencadenado el paroxismo, en el curso de un mismo evento clínico, se atenúe y vuelva una y otra vez; e) **antecedentes de episodios sutiles previos**: los pacientes pueden tener antecedentes de eventos compatibles con ausencias, mioclo-

nías o incluso crisis parciales complejas, por las que no ha acudido a consulta y que hacen el diagnóstico de epilepsia y no de crisis convulsiva única; f) **presencia de eventuales desencadenantes:** antecedente de uso o abuso de fármacos proconvulsivos (antidepresivos, como los tricíclicos y la fluoxetina, antipsicóticos, antibióticos de uso parenteral si el paciente está hospitalizado), privación de alcohol o benzodiazepinas, alteraciones metabólicas (hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, entre otras) (cuadro 9-11).

Si el evento parece como probablemente convulsivo, y no hay desencadenante obvio, debe completarse el estudio con pruebas generales que incluyan glucemia, funciones renal y hepática, electrolitos plasmáticos y, en algunos casos, detección de tóxicos o drogas recreativas. El uso de neuroimágenes cerebrales es recomendable si no se ha demostrado de manera inequívoca un posible desencadenante y, en un contexto agudo. En pacientes con escasos recursos económicos, la TAC de cerebro puede ser suficiente. El EEG ayudará a definir la naturaleza del episodio y el pronóstico de recaída (Berg, 1991; Kim, 2006; FIRST, 1993), por lo que se considera indispensable. Por último, en la investigación etiológica, cabe el estudio de LCR, si no hay otra evidencia.

Conducta terapéutica ante una crisis convulsiva única

Una vez estudiado el paciente con crisis convulsiva única puede llegarse a alguna de las siguientes situaciones:

- Episodio claramente reactivo, teniendo el factor potencialmente desencadenante de magnitud suficiente para provocar una convulsión. Se procede a corregir el agente o situación causal.
- Antecedente de eventos epilépticos previos no diagnosticados (mioclónicos, focales motores, crisis parciales complejas, entre otros). Se procede a una terapéutica formal prolongada con anticonvulsivos por tratarse de una epilepsia.
- Convulsión única en el contexto de una enfermedad neurológica. Lesión estructural aguda (infarto o hemorragia cerebral, tumor, infección del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico). Se procede a tratamiento anticonvulsivo de corto plazo y se considera el riesgo específico de desarrollar epilepsia.
- Convulsión única sin desencadenantes. Es la situación más compleja. Deben considerarse en pro de la terapéutica, los riesgos que involucran una segunda crisis

convulsiva, así como la inseguridad que puede generar al paciente el no sentirse tratado. En contra del tratamiento a largo plazo debe tenerse presente la posibilidad de alergias, efectos colaterales y el impacto psicosocial que significa mantener una terapéutica antiepiléptica. Esencial en esta toma de decisiones, la estimación del riesgo de recaída sin tratamiento. Las series clínicas aportan cifras muy variables a este respecto, con resultados que muestran aparición de una segunda crisis en el 23 a 71% (Berg, 1991). Sin embargo, estos estudios tienen importantes diferencias metodológicas que los hacen difícilmente comparables, y existen pocos estudios prospectivos aleatorizados. En uno de ellos, el FIRST (First Seizure Trial Group, 1993), 25% de los pacientes tratados, recaían a los dos años, comparado con el 51% de aquellos sin tratamiento. Un estudio multicéntrico aleatorizado más reciente (Marson, 2005) muestra que el tratamiento con anticonvulsivos reduce el riesgo de nuevos eventos en los dos primeros años y retarda la presentación de una nueva crisis. A los dos años, los pacientes que recibieron antiepilépticos recayeron en un 37% contra 48% de los no tratados. Estos resultados son más bien modestos; se requiere tratar a 14 pacientes para beneficiar a uno y los efectos de la terapéutica respecto a la calidad de vida no fueron menores. El 22% de los pacientes efectivamente tratados hubiese escogido diferir el tratamiento en comparación con cinco de los no tratados que hubiesen elegido tratarse, lo que apunta al impacto en la calidad de vida que la terapéutica produjo. Es interesante observar que el tratamiento de las crisis únicas no cambia el pronóstico en el largo plazo, ya que a los cinco años, tanto el grupo tratado como el no tratado tienen un número semejante de recaídas. Asimismo, otros autores han informado que el tratamiento de la primera crisis no impide que la epilepsia llegue a desarrollarse (Musicco, 1997). En todos los estudios, hay subgrupos con mayor riesgo de recaída y la identificación de ellos es indispensable para definir la conducta final. El estudio MESS (Kim, 2006) identifica entre ellos un EEG anormal (descargas epileptiformes y lentificación focal o generalizada), manifestación de más de una crisis en el episodio inicial, y alteraciones neurológicas de cualquier tipo (déficit focal, alteraciones cognitivas, entre otras). Quienes presentan más de uno de estos factores, tienen un riesgo de 50% de recaer, incluso con tratamiento, en comparación con dos tercios de los no tratados. En cambio, el riesgo se reduce a 30% en tres años, tanto para los tratados como para los que se mantienen en observación cuando no hay estos elementos pronósticos. El estudio FIRST reconoce la edad y la alteración en el EEG como factores de recaída, y el metaanálisis de Berg (Berg, 1991) identifica el EEG anormal y el antecedente de alteraciones neurológicas previas como predictores de mayor posibilidad de recaída. Un último aspecto, con connotaciones médico-legales, es la mortalidad de quienes han tenido una crisis única no provocada. Estudios retrospectivos anteriores al advenimiento de la TAC muestran resultados dispares. En uno de ellos, la tasa estándar de mortalidad fue 2.3 veces la de la población

Cuadro 9-11. Fármacos que pueden ocasionar crisis convulsivas, cuando se utilizan en dosis terapéuticas para pacientes normales

Frecuente	Ocasional	Rara vez o nunca
Meperidina	Anestésicos generales	Antidepresivos
Fenotiazinas	β-lactámicos	Anticonvulsivos
Clozapina	Isoniazida	Lidocaína
Medios de contraste	Teofilina	Narcóticos
Flumazenil	Agentes alquilantes	Quinolonas
	Butirofenonas	Aciclovir
		β-bloqueadores

general (Hauser, 1980), mientras Olafsson (Olafsson, 1998), en un análisis que llega hasta 30 años de ocurrida la crisis única, encuentra una tasa de mortalidad 1.6 veces la de la población general, pero sin diferencias significativas en los pacientes sin causa demostrable del evento. En 1999, Loiseau *et al.*, en una serie prospectiva, no observaron mortalidad en pacientes con crisis únicas idiopáticas, ni diferencias en tasa estándar de mortalidad en las criptogénicas, pero sí en las provocadas sintomáticas, tanto remotas como agudas.

Considerando lo controvertido que es tratar o no tratar una crisis convulsiva única, es importante tener en cuenta que tan sólo 25% de los pacientes tiene recurrencia en un término de dos años, en ausencia de factores que puedan predecirla como son presencia de actividad epileptiforme en el EEG o una causa conocida de crisis, por ejemplo, el traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, incluso con la presencia de uno de los factores de riesgo para recurrencia, no más del 40% recurre a los dos años. Aún más, si se tiene en cuenta que el tratamiento reduce las posibilidades de recurrencia en un 30 a 60%, la probabilidad de estar libre de crisis a los 3 o 5 años después de una primera o segunda crisis, es igual a si se trata o no la primera o segunda crisis o si se difiere el tratamiento. Reducir el riesgo de convulsiones sin haber un desencadenante conocido, debe valorarse caso por caso, y en conjunto con el paciente y su familia, considerando las particularidades de cada enfermo, sus temores frente a la recaída o a los efectos colaterales del tratamiento, riesgos laborales, conducción de vehículos de motor, posibilidades de embarazo, entre otros (Miller, 2007).

EPILEPSIA EN NIÑOS

La epilepsia es junto con los trastornos del aprendizaje una entidad frecuente en niños y uno de los mayores motivos de consulta en neuropediatría. Aunque la distribución por edad tiende a variar, la mayor parte de los casos de difícil control y mal pronóstico se presenta durante los dos primeros años de edad. En muchos estudios en modelos animales experimentales como en los estudios clínicos, se ha demostrado que el cerebro en desarrollo es más susceptible a presentar convulsiones y, por lo tanto, hay más riesgo de epilepsia que en el cerebro inmaduro. Existen varias hipótesis, dentro de las cuales la más aceptada es la del desequilibrio entre los neurotransmisores excitadores e inhibidores en el cerebro. Se sabe que en la neurona epiléptica, hay una inhibición disminuida dada por reducción en los niveles de GABA o, por el contrario, un aumento en los valores del aminoácido excitador tipo glutamato. En el cerebro en desarrollo se presenta una disminución de los receptores gabaérgicos, lo cual a su vez produce una reducción en los mecanismos fisiológicos inhibidores normales, al menos durante las primeras etapas de desarrollo neuronal. Sin embargo, resulta paradójico el hecho de que el mismo cerebro

inmaduro es resistente a daño neuronal, no obstante su alta susceptibilidad, debido a sus propiedades de plasticidad cerebral, las cuales se van perdiendo al madurar todos los circuitos neuronales, y haciendo al cerebro maduro más propenso a sufrir daño neuronal, a pesar de ser más resistente a padecer convulsiones.

Es importante anotar que con frecuencia pueden observarse crisis convulsivas en niños, en estados febriles, hipoglucemia e infecciones del SNC, sin que en estos pacientes pueda hacerse el diagnóstico de epilepsia. De esta manera, en la población infantil con crisis convulsivas deben estudiarse otras posibilidades causales antes de confirmarse el diagnóstico de epilepsia. Por otra parte, muchas entidades médicas pueden presentar una manifestación clínica que se asemeja a una crisis epiléptica; estos trastornos incluyen los espasmos del sollozo en los menores de un año de edad, y en los mayores de 12 meses, los síncope, los trastornos del sueño, como los terrores nocturnos y el sonambulismo, los problemas cardiovasculares, la migraña y las pseudocrisis o crisis no epilépticas. Entre las complicaciones es necesario recordar los aspectos psicosociales y el riesgo del tratamiento prolongado con antiepilépticos en un niño.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NIÑO CON EPILEPSIA

La historia clínica y las valoraciones física y neurológica continúan siendo la base fundamental del diagnóstico del paciente pediátrico con epilepsia. Éstos son los factores más importantes a la hora de determinar el diagnóstico. Establecido éste, el próximo paso es saber qué tipo de crisis y síndrome epiléptico presenta el paciente. Los métodos de estudio paraclínico dependen en cierta medida del estado en que se encuentre el paciente. Es diferente el enfoque y la asistencia a un niño que ingresa en estado epiléptico, con fiebre o en estado de coma, a los que se da a un paciente ambulatorio atendido en el consultorio. Asimismo, el estudio neurológico debe ser cuidadoso, en busca de signos focales, que deben estudiarse mediante imágenes diagnósticas como la IRM de cerebro.

Electroencefalograma y videoelectroencefalograma

El EEG es un método no invasivo relativamente económico, que se practica a todo paciente con una crisis epiléptica. Lo ideal es obtener un EEG tanto en vigilia como de sueño. La hiperventilación y la fotoestimulación son métodos utilizados en electroencefalografía, sobre todo en niños para activar descargas generalizadas, como las crisis de ausencias. El EEG, dentro de algunos de sus aportes, ayuda a diferenciar crisis generalizadas de las focales, y dependiendo del patrón o distribución de las descargas epiléptiformes, el posible síndrome convulsivo cuando se relaciona con la clínica del paciente. Es importante anotar que ni un EEG normal, ni anomalías interictales en forma aislada confirman o refutan el diagnóstico de epilepsia. El EEG es anormal en cerca de 50% de los pacien-

tes con una primera crisis, y solamente la mitad de ellos muestran descargas epileptiformes (French y Pedley, 2008).

El videoelectroencefalograma (video-EEG) o videotelemetría es una ayuda complementaria al EEG y consiste en el registro continuo de EEG con video durante horas o días; generalmente se usa cuando se requiere confirmar un diagnóstico debido a crisis frecuentes no controladas o ante la duda de crisis epilépticas, sospecha de pseudocrisis o la coexistencia de una pseudocrisis y una epilepsia, en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, entre otros (Mayor, 2005).

Neuroimágenes

La TAC y la IRM de cerebro ofrecen resultados superiores a la exploración física y al EEG, en el momento de detectar lesiones estructurales del SNC en pacientes con sospecha de epilepsia. Dentro de estas anomalías estructurales se pueden identificar tumores benignos y malignos del SNC, trastornos de migración neuronal, esclerosis mesial temporal y malformaciones vasculares. La IRM es un método diagnóstico más sensible que la TAC, por lo que se considera la técnica de elección para el estudio con imagen del paciente con epilepsia. En casos de sospecha de calcificaciones intracerebrales o hemorragias, la TAC puede ser útil. No todos los niños con epilepsia requieren estudios de neuroimagen. En algunos pacientes con síndromes epilépticos benignos de la infancia (p. ej., epilepsia rolándica, epilepsia mioclónica juvenil, síndromes de ausencias y crisis febriles) no suele requerirse el uso de la resonancia o la tomografía cerebral para establecer el diagnóstico. Estos estudios son más útiles en personas con epilepsia parcial, alteraciones focales a la exploración neurológica, pacientes con descargas paroxísticas, lentificación focal o generalizada en el EEG. La TAC cerebral en un paciente a quien se le diagnostica una epilepsia nueva es anormal en 34 a 56% de los casos y los hallazgos de la TAC influyen en el tratamiento en 9 a 17% de los casos (French y Pedley, 2008).

TRATAMIENTO EN EL NIÑO CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

Como se mencionó, el diagnóstico de epilepsia se establece por la recurrencia de las crisis. No siempre es necesario iniciar tratamiento médico luego de la primera crisis. En un estudio prospectivo de niños que presentaron una primera crisis, cerca de 40% de ellos manifestó una segunda crisis. Si el niño tiene una segunda crisis epiléptica, el riesgo para que las siga presentando se incrementa de manera significativa. Por consiguiente, es necesario y prudente esperar que el paciente tenga una segunda crisis, ya sea parcial o TCG, antes de iniciar un tratamiento con anticonvulsivos. Una vez que el diagnóstico se confirma y se decide tratamiento farmacológico, el siguiente paso es la selección del antiepileptico. Esta decisión debe tener en cuenta la eficacia y posible toxicidad de los medicamentos. El tratamiento debe iniciarse con un solo fármaco, es decir, iniciar una monoterapia y la dosis debe incremen-

tarse de manera lenta hasta que las crisis se controlen o se presenten signos de toxicidad. Si con la monoterapia no se logra controlar las convulsiones, a pesar de unos adecuados niveles séricos, se procede a agregar un segundo fármaco. En circunstancias muy especiales, si estos pacientes no responden a dos anticonvulsivos o requieren del uso de tres o más medicamentos para controlar sus crisis; ingresan a la categoría de epilepsia refractaria o farmacorresistente, y algunos de ellos son candidatos para cirugía de epilepsia, particularmente los que padecen epilepsia del lóbulo temporal, en especial en el caso de esclerosis mesial temporal, hemimegalencefalia o síndrome de Rasmussen. A continuación se describen algunas crisis de la infancia; otras epilepsias de este grupo de edad se han expuesto antes en este mismo capítulo.

Crisis neonatales

Las crisis neonatales con frecuencia demuestran daño neurológico en el recién nacido. A pesar de los avances en el cuidado obstétrico y perinatal, las crisis epilépticas en este grupo de edad continúan siendo un predictor de pronóstico neurológico desfavorable. El cerebro de los neonatos difiere significativamente del cerebro de niños mayores y adultos, tanto en la organización cortical como en la mielinización. De igual forma, las crisis convulsivas en este grupo de edad son diferentes, tanto desde el punto de vista clínico como semiológico; las crisis en niños mayores y en adultos son más complejas. Las convulsiones neonatales obligan a realizar una evaluación detallada del recién nacido (Dulac, 1995).

Las anomalías electroencefalográficas observadas en neonatos con convulsiones son muy variables, y cambian desde una actividad rítmica alfa hasta los patrones de "actividad-supresión", que indican pronóstico desfavorable. La mayor parte de las convulsiones en neonatos son secundarias a una causa específica como hipoglucemia, u otros trastornos metabólicos, infecciones o encefalopatías hipóxico-ischémicas. La terapéutica en estos pacientes se encuentra encaminada a tratar de corregir de manera inmediata la causa de las crisis. Sin embargo, si las convulsiones persisten se puede utilizar fenobarbital o fenitoína IV, en dosis de 20 mg/kg. Por tratarse de un texto de neurología en adultos, no se profundizará en el tema y se recomienda referirse a lecturas especializadas en neuropediatría.

Ausencias

En la infancia se observan dos síndromes en los cuales las crisis de ausencia son la manifestación clínica principal: las epilepsias con ausencias infantiles y las epilepsias con ausencias juveniles. Las ausencias infantiles ocurren en niños de entre tres años y la pubertad. La mayoría de los pacientes son normales, y las crisis varían en frecuencia, desde escasas convulsiones en el día, hasta múltiples, algunas de ellas en salvas. Los niños con ausencias juveniles presentan convulsiones en forma esporádica y tienen mayor riesgo de desarrollar crisis tónico-clónicas generalizadas

que aquellos que padecen ausencias infantiles. Ambos síndromes se caracterizan por presentar en el EEG descargas bilaterales, simétricas y sincrónicas de puntas y ondas lentas de tres ciclos por segundo.

Los medicamentos de elección son la etosuximida, el ácido valproico y la lamotrigina (Glaucer, 2006); estos dos últimos tienen mayor rango de acción terapéutica, y son la elección en pacientes con crisis de ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas.

Epilepsia rolándica benigna o con puntas centrotemporales

La epilepsia rolándica benigna, también llamada epilepsia con puntas centrotemporales, es un síndrome epiléptico de la infancia que aparece entre los 4 y 12 años, con una mayor frecuencia entre los 6 y 10 años. Las crisis se distinguen por ser predominantemente nocturnas y con generalización secundaria ocasional; las convulsiones diurnas son parciales y su foco se encuentra en la región inferior de la cisura rolándica, de donde deriva su nombre. Estas crisis se inician con sensación de hormigueo o parestesias en la garganta, lengua y cara, algunas veces con sensación de opresión en la garganta, dificultad en la emisión de lenguaje y movimientos clónicos de la hemi-cara, afectan en particular la comisura labial. La crisis se acompaña de salivación importante y, en algunas ocasiones, de sonidos guturales. La generalización secundaria

puede ocurrir en algunos casos, en especial cuando las crisis son nocturnas.

La principal característica del EEG es un ritmo de base con actividad normal con puntas de alto voltaje en la región centrotemporal que pueden ser unilaterales o bilaterales y que se intercambian rápidamente y de manera asincrónica de un hemisferio a otro (figura 9-13).

Las exploraciones física y neurológica de estos pacientes son normales y por lo común no se requiere ayuda de imágenes neurodiagnósticas. En muchos casos debido a que las crisis son pocas o esporádicas no se da tratamiento. Sin embargo si las crisis son frecuentes, generalizadas o hay gran temor de los padres a dejar al niño sin medicamento, se prescribe carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoína con excelentes resultados; la gabapentina, teniendo en cuenta sus pocos efectos secundarios, también puede ser un anticonvulsivo de elección, las crisis ceden fácilmente. En algunos casos no es necesario el tratamiento.

El pronóstico de estos pacientes es excelente y se considera una epilepsia edad-dependiente ya que la mayor parte de los casos remite antes de los 16 años de edad.

Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut está caracterizado por crisis generalizadas de varios tipos que incluyen tónico-axiales, atónicas, ausencias complejas o atípicas y tóni-

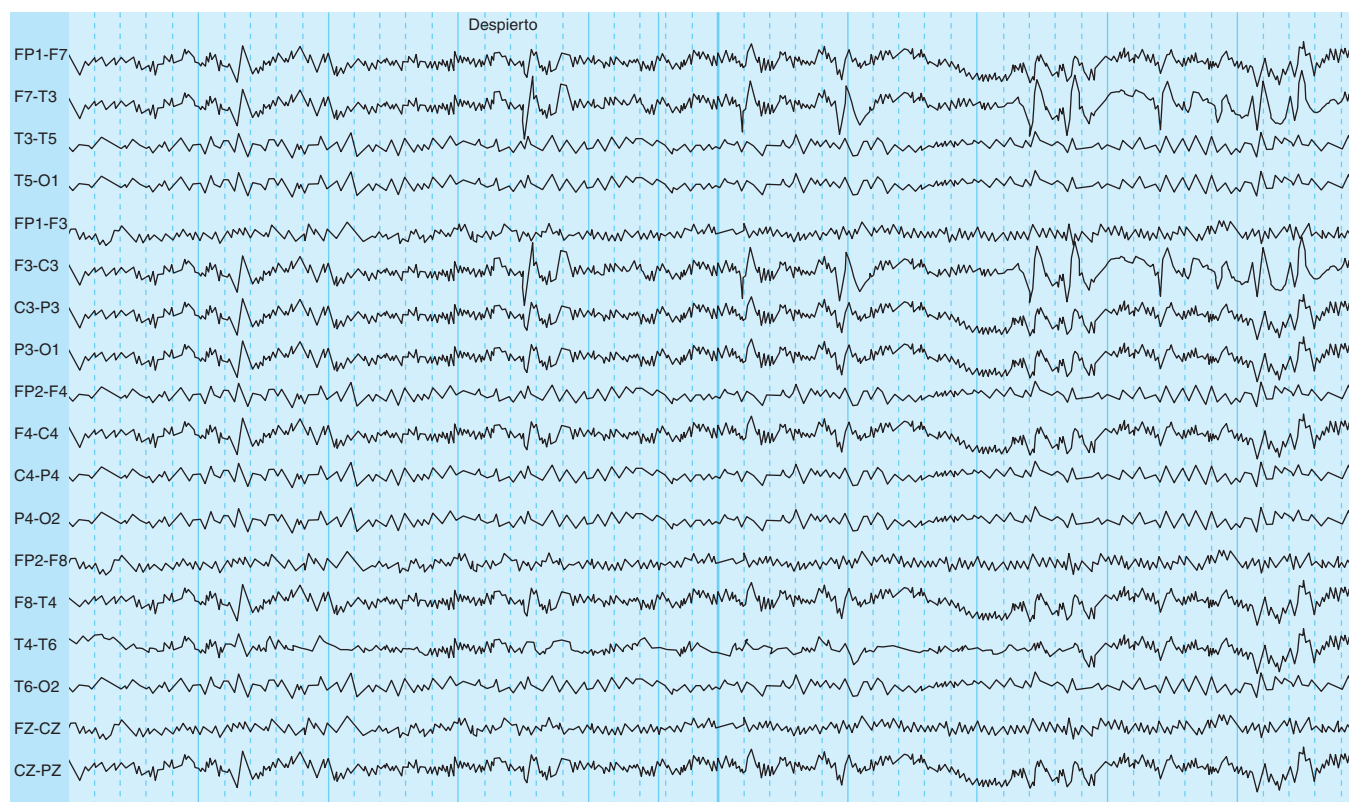


Figura 9-13. Descargas centrotemporales.

co-clónicas generalizadas. Con menos frecuencia se observan crisis mioclónicas. La edad de inicio de este síndrome convulsivo varía entre uno y seis años, muchos de estos pacientes presentan previo a este diagnóstico espasmos infantiles o síndrome de West. La causa es muchas veces sintomática, aunque se han descrito casos idiopáticos. Su frecuencia es alta y de muy difícil tratamiento en este grupo de edad. Las crisis tónicas son las más usuales; el registro electroencefalográfico se caracteriza por puntas y ondas lentas generalizadas de 2.5 c/seg. Algunas son de predominio bifrontal, con un ritmo de fondo en la mayor parte de los casos lento. Estos pacientes también presentan retardo mental, su tratamiento es difícil y muchos de los antiepilépticos no son efectivos; con frecuencia hay que utilizar politerapia, lo cual también implica aumento en la toxicidad por fármacos.

El esquema terapéutico que clásicamente se recomienda es el tratamiento con ácido valproico combinado con una benzodiazepina como clonazepam o clobazam, para el control de las crisis tónicas y atónicas. Algunas veces, se recomienda que las benzodiazepinas sean administradas de manera intermitente y no en forma crónica. El felbamato, la lamotrigina y el topiramato con mayor frecuencia se prescriben desde el inicio, como coadyuvantes o como monoterapia, mostrando mejor efectividad con respecto a los anticonvulsivos clásicos; la vigabatrina es también de gran utilidad en especial cuando el síndrome de Lennox-Gastaut se asocia a esclerosis tuberosa. Las crisis tónicas-axiales y las atónicas son con frecuencia farmacorresistentes, por lo que muchos de estos pacientes pueden someterse a cirugía paliativa, como la callosotomía o el estimulador de nervio vago. Otra alternativa que se puede utilizar es la dieta cetogénica, un antiguo método de tratamiento cuyo uso se ha incrementado recientemente con buenos resultados. La dieta consiste en suprimir o disminuir las proteínas y los carbohidratos para administrar grandes cantidades de grasa en una relación de 4:1, dejando al niño en un estado de cetoacidosis permanente. Aunque se ha probado la efectividad de la dieta, el mecanismo de acción se desconoce. En un estudio reciente, se revisaron 11 pacientes con diagnóstico de Lennox-Gastaut que habían sido resistentes al tratamiento farmacológico; estos enfermos siguieron una dieta cetogénica durante un año con una efectividad del 40%, mejoraron durante las primeras seis semanas después de iniciado el tratamiento.

EPILEPSIA Y EMBARAZO

En general, el embarazo no representa un gran problema en la mayoría de mujeres con epilepsia, cursando más del 90% de los embarazos y partos sin complicaciones. Toda mujer en edad reproductiva debe estar enterada de los riesgos para ella y para el feto, previo a la concepción, y así conocer algunos aspectos fundamentales en la atención del embarazo, incluyendo el puerperio.

Para elegir el AC en una mujer con epilepsia se debe buscar el control adecuado de las crisis, logrando efectividad y buena tolerancia con la dosis terapéutica mínima.

Esto se logra conociendo el síndrome epiléptico, la farmacocinética del fármaco, su tolerancia y la dosis requerida, prefiriendo siempre la monoterapia. Los anticonceptivos de microdosis son menos efectivos en mujeres que toman anticonvulsivos como la fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos por ser inductores enzimáticos, pero no ocurre lo mismo con el valproato, el felbamato, la lamotrigina, la gabapentina, la pregabalina y el levetiracetam, pues su efecto inductor es insignificante.

Atención del embarazo en la mujer con epilepsia

Riesgo del embarazo

Los riesgos de un embarazo en una mujer epiléptica incluyen el posible efecto teratógeno de los anticonvulsivos y el efecto de las crisis convulsivas sobre la madre y el feto.

Crisis convulsivas

La frecuencia de las crisis convulsivas se incrementa en cerca de la tercera parte de las embarazadas con epilepsia por alteración en la farmacocinética de los anticonvulsivos, en especial cuando no hay un buen control de las crisis antes del embarazo. Para controlar de manera adecuada las convulsiones en una embarazada debe incrementarse en forma gradual y progresiva el antiépiléptico durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, para evitar efectos secundarios.

Los hijos de madres con epilepsia tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores, anomalías menores y alteraciones en el desarrollo psicomotor. Las principales malformaciones relacionadas con los anticonvulsivos son el labio leporino, el paladar hendido y las malformaciones cardíacas. Algunos defectos del tubo neural se relacionan con el uso de la carbamazepina y el ácido valproico. Anomalías menores como hipertelorismo, oídos anormales, hipoplasia digital, en particular de las falanges distales y de las uñas, están entre las más frecuentes, ocurriendo más a menudo con el uso de la fenitoína; muchas de estas anomalías se resuelven a medida que el niño crece. Un efecto adverso leve con los anticonvulsivos es el bajo peso al nacer.

Posible teratogénesis de los anticonvulsivos

La disminución en los niveles de folato se relaciona con un aumento en la incidencia de abortos espontáneos y de malformaciones congénitas. La administración de un complemento de ácido fólico, en dosis de 5 mg/día, reduce el riesgo de defectos del tubo neural. El folato sérico está reducido en cerca de 90% de las pacientes que toman fenitoína, carbamazepina o barbitúricos.

El valproato sódico no disminuye las concentraciones séricas de folato, pero inhibe la conversión de homocisteína a metionina y de folato a ácido folínico. Cuando una mujer con epilepsia desea quedar embarazada, se le debe informar acerca de los posibles efectos teratógenos de los anticonvulsivos, la importancia de un adecuado control de la epilepsia, la necesidad de reajustar la dosis del fármaco durante el embarazo, la utilidad de la administración de ácido fólico dos meses antes del embarazo

y durante éste, el uso de la vitamina K durante el último mes de gestación y los beneficios de la lactancia materna. También se recomienda medir las concentraciones séricas del anticonvulsivo al inicio del embarazo, en casos de aumento en la dosis y aproximadamente cada trimestre.

Por el riesgo de malformaciones congénitas en el feto, con frecuencia se plantea la posibilidad de suspender el medicamento. Sin embargo, al suspenderlo, se presenta un riesgo cercano a 50% de recidiva de las crisis, que puede llegar hasta un estado epiléptico (Samren, 1997). Por esto, los fármacos deben continuarse con monitoreo, a fin de evitar complicaciones.

Debido a que en la mayoría de las pacientes el embarazo no es planeado y a que muchas de ellas consultan luego del tiempo del cierre del tubo neural, que es aproximadamente hacia la semana 12, se ha recomendado la administración de ácido fólico a una dosis de 5 mg en toda mujer que recibe anticonvulsivos y que se encuentra en edad reproductiva. Esto disminuye el riesgo de teratogenicidad. Algunas recomendaciones actuales son el uso de agentes no productores de epóxido, sugiriéndose como los más seguros la lamotrigina, la gabapentina, el levetiracetam y la oxcarbazepina.

Los anticonvulsivos que inducen el sistema del citocromo P-450 se relacionan con deficiencia de vitamina K en el recién nacido, y esto puede producir alteración de la coagulación y hemorragia intraparenquimatosa: por ello, se recomienda administrar vitamina K en la madre un mes antes del parto en una dosis de 10 mg/día.

Los anticonvulsivos se encuentran en la leche materna en una relación inversa al grado de unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, la lactancia se puede realizar y es recomendada. En el caso del fenobarbital y las benzodiazepinas se aconseja suspender la lactancia si hay sedación en el lactante; con el ácido valproico rara vez se ha informado de trombocitopenia.

Con ultrasonido de alta resolución y α -fetoproteína sérica se puede detectar casi el 95% de las malformaciones congénitas mayores, como defectos en el tubo neural, labio leporino y malformaciones cardíacas. En algunos casos se requiere de una amniocentesis, especialmente en casos en los cuales los estudios de α -fetoproteína o ultrasonido ofrezcan alguna duda. El ultrasonido debe efectuarse entre las 14 y 18 semanas de gestación, ya que en este lapso es cuando se detectan las malformaciones.

EPILEPSIA EN EL ADULTO MAYOR

Los adultos mayores de 65 años representan el grupo con más incidencia de epilepsia. En ellos, las crisis epilépticas tienen una presentación diferente a la por lo general observada en adultos más jóvenes, pudiendo manifestarse en ocasiones como un episodio de confusión lo que conlleva a que el diagnóstico sea en muchos casos difícil. Además, el posictal es más largo y puede durar varios días antes de que el paciente recupere a su condición basal habitual.

Las causas más frecuentes de epilepsia en el adulto mayor son: enfermedad cerebrovascular (33%), neoplasias

(4%), enfermedad de Alzheimer (11.5%), infecciones (0.6%), traumatismo 1%, idiopáticas 49.7% (Nadkarni, 2005). En estos pacientes con epilepsia, la mortalidad es dos a tres veces mayor, comparada con otros de su misma edad (Brodie, 2005).

Las crisis más frecuente son las parciales complejas, las cuales tienen una presentación "atípica" en el sentido de que, desde el punto de vista clínico, son diferentes a las observadas en los adolescentes y adultos jóvenes. Esto último es posiblemente debido a que las crisis con frecuencia se originan fuera de los lóbulos temporal, frontal y el parietal, y no tienen síntomas iniciales típicos. Las crisis epilépticas en el adulto mayor se presentan como un cuadro de confusión o alteración de las funciones mentales superiores, lo que hace que se confundan con isquemia cerebral transitoria, amnesia total transitoria, encefalopatía metabólica, síncope, o intoxicación exógena.

Con menos frecuencia, las crisis son tónico-clónicas generalizadas, las cuales cuando se presentan suelen deberse a un trastorno metabólico como hiponatremia, hipocalcemia, hipoglucemia, entre otros. Aunque es raro, se han informado crisis tónico-clónicas en adultos mayores como la primera manifestación de epilepsia primaria generalizada; en este último caso, los pacientes tienen antecedentes familiares de este tipo de epilepsia. Las crisis tónico-clónicas en este grupo de edad tienen las mismas características clínicas descritas en pacientes menores.

Los estudios de ayuda diagnóstica pueden ser difíciles de interpretar y, en algunos casos, de poca ayuda debido a que los cambios observados son muy inespecíficos.

El registro electroencefalográfico del adulto mayor puede mostrar, en condiciones normales:

- Ligera lentificación del ritmo α (frecuencia a 8 Hz).
- Actividad lenta en ambas regiones temporales, siendo más frecuente en el hemisferio izquierdo que en el derecho.
- Variantes normales que son más frecuentes a esta edad, como las "wicket spikes" y la actividad rítmica epileptiforme subclínica del adulto (SREDA), pueden confundirse con actividad epiléptica.

Otro factor importante que dificulta el diagnóstico en estos pacientes es que, en los registros electroencefalográficos, las descargas epileptiformes (ondas agudas o puntas) se observan con poca frecuencia. En el caso de sospecha de crisis epilépticas y si éstas son relativamente frecuentes, es de mayor utilidad realizar un estudio de videoelectroencefalografía (video EEG/ videotelemetría) con el fin de poder registrar los eventos paroxísticos (Brodie, 2005). Los estudios de imágenes diagnósticas, como la TAC y la IRM cerebral, en la mayor parte de los casos muestran cambios inespecíficos y pueden ser los esperados para la edad como son atrofia cerebral, infartos lacunares, cambios en la sustancia blanca, entre otros.

Al elegirse un tratamiento médico debe considerarse que muchos pacientes presentan algún tipo de comorbilidad (como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria) o se encuentran anticoagulados, motivo por el cual reciben múltiples fármacos que pueden interactuar

con los anticonvulsivos. También es importante anotar que los medicamentos se metabolizan en forma más lenta debido a que el hígado disminuye de tamaño, tiene menor flujo sanguíneo y reduce la depuración de creatinina; además, hay disminución en la albúmina y menor unión a las proteínas (albúmina) de los AC, situación que lleva a una mayor fracción libre del medicamento; esto produce un aumento de efectos secundarios e intoxicación con los medicamentos (Nadkarni, 2005).

Debido a las condiciones antes mencionadas, se considera que varios de los NAC (como la gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y pregabalina) son útiles en el adulto mayor y, además, no favorecen la osteoporosis y, por lo tanto, evitan mayor riesgo de fracturas óseas, en especial la fractura de cadera a la cual están más expuestos estos pacientes (Bergey, 2004). Sin embargo, varios de ellos son costosos, por lo que debe considerarse el costo-beneficio.

Tal vez lo más recomendado es evitar la administración de fenitoína debido a la importante interacción que presenta con otros medicamentos, a que facilita osteoporosis, ataxia y a que sus niveles séricos son muy fluctuantes, haciendo difícil la regulación de la dosis y permitiendo que el paciente presente signos de intoxicación. En caso de llegar a usarse, la dosis debe ser de 5 mg/kg de peso o menor, y debe monitorizarse midiendo la fracción libre de fenitoína en sangre. En el caso de prescribirse oxcarbazepina o carbamazepina, debe medirse el sodio sérico (éste no debe ser inferior a 125) y evitar combinarse con diuréticos, porque esto último es un factor que facilita la presencia de hiponatremia. En pacientes con disminución en la depuración de creatinina, debe disminuirse la dosis de anticonvulsivos que tienen eliminación renal como son la gabapentina, el levetiracetam y la pregabalina (Bergey, 2004); estos tres agentes están indicados en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que no se metabolizan en el hígado.

Por último, en personas con temblor, enfermedad de Parkinson y en diabéticos por el eventual aumento de peso, debe evitarse el ácido valproico; en caso de utilizarse, debe seguirse de cerca al paciente y discontinuar el fármaco si se observa empeoramiento de alguna de las situaciones médicas referidas.

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

El estado de mal epiléptico (EME), teniendo en cuenta todas las formas, tiene una frecuencia de 50 casos por 100 000 habitantes por año. Se calcula que en EUA afecta a 152 000 pacientes al año, causando la muerte a 42 000 individuos. Es más frecuente en niños y en adultos mayores de 60 años de edad. Se considera una urgencia neurológica y médica caracterizada por la presencia de una crisis convulsiva tan prolongada o repetida, a intervalos tan breves que produce un estado o condición epiléptica duradera e invariable. La Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas de 1981 lo define como una crisis convulsiva que persiste durante un lapso tan prolongado, o que se repite de manera tan frecuente, que no hay recu-

peración entre un episodio y el siguiente. Tiene una mortalidad en niños, adultos y adultos mayores de 2.5, 14 y 38%, respectivamente, con un promedio de 22%. La clasificación Internacional de Crisis Epilépticas, llegando a un consenso, definió el estado de mal epiléptico como cualquier convulsión que tenga una duración de más de 30 min o crisis intermitentes, en las cuales el paciente no recupere conciencia en un tiempo mayor a 30 min. Bleck definió un estado de mal epiléptico como aquella crisis que tenga una duración de más de 20 min. Otros autores definen esta condición como aquella en la cual se presenten dos o más crisis sin recuperación de la conciencia entre crisis, o una crisis convulsiva por más de 10 min. Desde el punto de vista práctico, debe considerarse un estado de mal epiléptico cuando se presenta una crisis que persista por más de 5 min, ya que muy pocas crisis aisladas tienen esta duración (Abou Khaled y Hirsh, 2008) que la mayoría de las crisis no sobrepasan los dos minutos de duración y si continúan por más tiempo, es poco posible que los mecanismos que normalmente la autorregulan puedan hacerlo. También es importante que en la medida que el tratamiento médico se instaure de manera rápida, el control del estado de mal epiléptico será más fácil y las complicaciones menores.

Fisiopatología

Las crisis convulsivas continuas producen pérdida de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y alteraciones en la presión arterial, en un comienzo se presenta hipertensión y después hipotensión arterial, estado de acidosis láctica, hiperpotasemia, taquicardia, arritmia, bradiarritmia e incluso paro cardiorrespiratorio. El EME puede ocurrir a cualquier edad, presentándose una mayor incidencia en pacientes menores de 16 años o mayores de 60 años (Hauser, 1990). En este último grupo, suele no haber antecedente clínico familiar y hay mayor asociación con enfermedad cerebrovascular (Hiyoshi, 2000).

El EME se presenta en cerca de 10 a 25% de los niños y en 5% de los adultos con epilepsia. Del total de pacientes, 13% presenta recurrencia del EME (Fountain, 1995), algo que no es infrecuente en algunos pacientes con encefalopatías epilépticas como el síndrome de Lennox-Gastaut. La mortalidad varía entre el 8 y 50% (Lowenstein, 1993; Treiman, 1998), siendo la más baja en pacientes jóvenes con historia clínica de epilepsia primaria generalizada o focales de fácil control. La mortalidad más alta se observa en adultos mayores con enfermedades concomitantes y enfermedad cerebrovascular o neoplasia intracraneal como causa del EME.

Clasificación

En teoría, se observa igual cantidad de EME como de crisis epilépticas, pudiéndose presentar cualquier tipo de crisis como un estado epiléptico. Desde el punto de vista práctico, el EME se clasifica como generalizado o parcial; el generalizado se subdivide en convulsivo y no convulsivo. El convulsivo puede ser tónico-clónico, tónico, clónico o mioclónico. El no convulsivo se refiere a episodios conti-

nuos de ausencias o a EME de una crisis parcial continua. El estado epiléptico parcial puede ser simple o complejo.

Algunas clasificaciones se refieren a estado epiléptico sutil cuando un EME tónico-clónico progresa a un EME no convulsivo, debido a que posiblemente por agotamiento neuronal se dejan de observar movimientos tónicos, clónicos o de ambos, pero no hay recuperación de la conciencia; en estos pacientes se aprecia desviación tónica de los ojos o un movimiento leve de alguna extremidad. En estos casos, el EEG es de ayuda porque puede mostrar una actividad ictal continua del EME lo que permite hacer el diagnóstico.

Estado epiléptico parcial simple

Por definición, no ocurre alteración de la conciencia; se caracteriza por una actividad convulsiva continua, con manifestaciones clínicas motoras, sensitivas, psíquicas o autonómicas. Un grupo muy difícil de diagnosticar y clasificar es cuando la manifestación parcial es la afasia, en general indicando el origen de la descarga paroxística focal.

Estado epiléptico parcial complejo

Consiste en una serie de crisis parciales complejas sin plena recuperación de la conciencia entre las crisis o un episodio continuo de confusión o de comportamiento anormal que incluye agitación psicomotora, con o sin automatismos motores. Estas crisis pueden ser fácilmente confundidas con una amnesia total transitoria, un episodio disociativo, entre otros.

Estado epiléptico tónico-clónico generalizado

El estado de mal epiléptico tónico-clónico generalizado es el más común y de fácil reconocimiento, es también el que mayor riesgo implica para la vida del paciente. Puede iniciarse como tal o ser consecuencia de una crisis parcial con generalización secundaria a tónico-clónica. Se diagnostica clínicamente por la presencia de convulsiones continuas o intermitentes que incluyen las fases tónica y clónica.

Luego de llevar un cierto tiempo el paciente en crisis, puede presentar una disociación clínica y electrofisiológica, mientras el EEG muestra una actividad ictal continua; el paciente está en coma y sin signos de actividad motora. Esto último suele ocurrir cuando la crisis es muy prolongada o cuando el EME es controlado en forma parcial; en estos casos, el paciente evoluciona hacia un estado epiléptico no convulsivo.

Estado convulsivo mioclónico

Su manifestación es rara y puede ser una complicación de una epilepsia generalizada primaria o secundaria. Se presenta como sacudidas mioclónicas en salvas intermitentes o crisis mioclónicas asimétricas, con alteración de la conciencia. Es más frecuente en el caso de encefalopatía hipóxica, siendo las mioclonías una manifestación de grave daño cerebral.

Estado epiléptico generalizado de ausencias

En 1945, fue descrito como un episodio prolongado de confusión de grado variable, desorientación y obnubilación,

en algunos casos unidos a automatismo de parpadeo. Se observa en pacientes adultos con crisis de ausencias. En niños mayores, el estado de mal epiléptico no convulsivo puede presentarse con deterioro de la conciencia y producir estados confusionales o estupor (por lo que es también llamado estupor de punta onda lenta); muchas veces puede manifestarse como una falta de equilibrio, o cambios en el comportamiento que pueden confundirse con un trastorno psiquiátrico.

En adultos mayores se ha descrito el estado de ausencias *de novo*, el cual tiene características similares y es difícil de diferenciar de crisis parciales complejas. El EEG muestra descargas generalizadas de punta onda a 3 Hz y está asociado con frecuencia a suspensión de benzodiazepinas.

Causas

Adultos

La causa más frecuente del estado de mal epiléptico en el adulto es posiblemente la suspensión o disminución de los anticonvulsivos. Otras causas incluyen: enfermedad cerebrovascular aguda o crónica, privación de alcohol, intoxicación exógena (cocaína), anoxia, trastornos metabólicos, tumores cerebrales primarios o metástasis, traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central (encefalitis), primera manifestación de epilepsia, epilepsias de difícil control (síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica progresiva). El estado de mal epiléptico originado por anoxia puede causar la muerte hasta en 70% de los casos. La mayor parte son episodios generalizados con mioclonías que incluyen la cara y que son provocadas por estímulos como el ruido.

Niños

Es más frecuente en lactantes, con cerca de 40% de los casos; gran parte de las veces asociado a proceso febril, infeccioso o ambos, o por suspensión parcial o total del anticonvulsivo en pacientes con antecedente de epilepsia.

Embarazo

El estado epiléptico se presenta con más frecuencia en el tercer trimestre del embarazo, por disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo en pacientes con antecedente de epilepsia, y en casos más raros, por trombosis de los senos venosos o por embolia amniótica.

Otros

En la unidad de cuidados intensivos se puede observar un estado de mal epiléptico en pacientes con trastornos metabólicos, tóxicos, infecciosos o como parte de una enfermedad cerebrovascular aguda. En individuos con trasplante, los fármacos para inmunosupresión (p. ej., la ciclosporina) pueden favorecer la presencia de convulsiones.

En un estudio de 41 pacientes que fueron hospitalizados por diversas causas médicas o neurológicas, y que desarrollaron EME *de novo* (después de haber sido ingresados al hospital), el 46 % tenía diagnóstico de epilepsia previamente establecido; en 63% se encontró una lesión

cerebral; 56% presentaba una alteración metabólica y 27% había recibido teofilina durante la hospitalización. La mortalidad en este grupo de pacientes fue de 61% (Delanty, 2001).

ATENCIÓN DEL PACIENTE EN ESTADO DE MAL EPILEPTICO TÓNICO-CLÓNICO (ESTADO CONVULSIVO)

El estado epiléptico tónico-clónico (EETC), el cual también incluye crisis de inicio focal con generalización secundaria, es una urgencia médica y neurológica. El soporte completo y rápido del paciente evita que se presente daño cerebral y de otros órganos por hipoxia, al igual que otras alteraciones médicas inherentes al estado de mal epiléptico. Los objetivos del tratamiento son mantener las funciones vitales, identificar y tratar la causa de base, prevenir y corregir las complicaciones médicas, y administrar anticonvulsivos para controlar las crisis. Se debe garantizar una vía aérea permeable, con adecuada ventilación, requiriéndose en algunos casos intubación del paciente. Una vez estabilizado el enfermo, debe obtenerse una historia clínica completa que incluya antecedentes, medicaciones que viene recibiendo el paciente, enfermedades existentes, alergias y posibles causas de crisis. En algunos enfermos existe el antecedente de epilepsia, por lo que es importante obtener información de los anticonvulsivos recibidos previamente.

Antes de iniciar los AC, es importante asegurarse que se está ante un paciente en estado de mal epiléptico, descartando otros diagnósticos como es el caso de pseudo-crisis (Ney, 1996) o efectos secundarios de algún medicamento, sobre todo de sedantes. Deben tomarse muestras de sangre para realizar biometría hemática, glucemia, creatinina, electrolitos que incluyan sodio, potasio, calcio y magnesio, concentraciones del anticonvulsivo que el paciente reciba, y tóxicos si hay la sospecha de que estén generando el EME. Tradicionalmente, los protocolos recomiendan iniciar el tratamiento con administración de 50 ml de dextrosa al 50%, precedido de 100 mg de tiamina (IV o IM). Sin embargo, debido a la facilidad de realizar una glucometría en los servicios de urgencias y obtener el resultado en forma inmediata; la administración de glucosa sólo está indicada en los casos de hipoglucemia o cuando no es posible obtener una glucemia de manera rápida.

La farmacoterapia inicial incluye alguna benzodiazepina, como diazepam, lorazepam o clonazepam; seguida de un medicamento de acción prolongada como es el caso de la fenitoína, fosfenitoína, el valproato o el fenobarbital (cuadro 9-12). En algunas ocasiones, como en pacientes con depresión respiratoria, antecedente de alergia a las benzodiazepinas y en personas con traumatismo craneoencefálico en quienes no se quiere sedar al enfermo debido a que impide evaluar el estado de conciencia y parte del estudio neurológico, es posible que se obvien estos fármacos y se inicie el tratamiento del EME con fenitoína o ácido valproico.

Cuadro 9-12. Tratamiento del estado epiléptico con anticonvulsivos

0 a 5 min

Diagnóstico, oxígeno por cánula, glucometría, estudios de laboratorio, solución salina IV. Administrar 50 mL de glucosa al 50% (si hay hipoglucemia o no hay glucometría disponible) precedida de 100 mg de tiamina IV

5 a 10 min

Lorazepam IV: 0.1 mg/kg o 4 mg a 2 mg/min, máximo 8 mg
Diazepam IV: 0.2 mg/kg, 5 mg/min. Si en 5 min no se detiene la crisis, puede repetirse la dosis
Clonazepam IV: 0.1 a 0.2 mg/kg. Dosis total/día 2 a 6 mg
Iniciar fenitoína: 18 a 20 mg/kg IV, 50 mg/min, o fosfenitoína 18 a 20 mg/kg, 50 a 150 mg/min, o ácido valproico 25 a 30 mg/kg, 500 mg/min sin diluir

10 a 30 min

El EME debe estar controlado

30 a 45 min

Si las crisis persisten: dosis adicional de fenitoína o valproico. Intubar y ventilar
Fenobarbital: 18 mg/kg de carga y continuar a 100 mg/min IV, o midazolam IV (0.2 mg/kg en bolo, luego infusión de 0.05 a 0.5 mg/kg/h durante 12 a 24 h), o propofol IV (1 mg/kg en 5 min y después 2 a 4 mg/kg/h. Puede ajustarse de 1 a 15 mg/h)

60 o más min

No hay control de las crisis: utilizar anestésicos: pentobarbital 5 a 15 mg/kg en 1 h, continuar 0.5 a 5 mg/kg/h. Asistencia ventilatoria. Vasopresores y monitorizar TA

Diazepam

La mayor parte de los estados epilépticos revierten con un bolo de diazepam. La dosis recomendada es 5 a 10 mg IV a una velocidad no mayor de 5 mg/min. En caso de ser necesario, se puede administrar una dosis máxima de 20 mg. El diazepam actúa en forma rápida con control de la crisis en menos de 5 min. El tiempo máximo de acción es de 20 a 30 min, luego de lo cual pierde efectividad debido a la distribución que hace hacia otros tejidos.

Es importante vigilar al paciente por el riesgo de paro respiratorio y por el aumento de secreciones que produce; este riesgo es mayor cuando se aplica en forma rápida o en dosis altas y persistentes por varias horas, debido a que el medicamento se redistribuye nuevamente.

Lorazepam

Un estudio multicéntrico que comparó varios fármacos para el control del estado de mal epiléptico tónico-clónico generalizado, demostró que el mejor es el lorazepam, siendo hoy la benzodiazepina más usada en EUA. Una ventaja del lorazepam sobre el diazepam es un efecto más duradero de 4 a 12 h, en comparación con el diazepam cuya duración es de sólo de 20 min. La dosis recomendada es 0.05 a 0.2 mg/kg por vía IV, o un bolo de 4 mg IV en 2 min si las crisis continúan se puede repetir el bolo en 5 min, con una dosis promedio en adultos de 4 a 6 mg. Debido a que el tiempo de acción es prolongado, algunos autores recomiendan continuar con el fármaco que el paciente viene recibiendo o la que sea más ade-

cuada para el tipo de crisis, sin tener que recurrir a la aplicación posterior de fenitoína o valproato.

Clonazepam

Este medicamento se utiliza más en Europa y no se encuentra disponible para uso IV en EUA. Hay pocos informes de su uso en EME porque fue desplazado en los países en los cuales se usa o usaba, por el lorazepam. Las ventajas que ofrece son que comparte características algo similares al lorazepam en cuanto a que tiene una duración de varias horas, produce menos secreciones, menos depresión respiratoria y es efectivo en el control de EME (Gastaut, 1971; Congdon, 1980).

La dosis recomendada es de 0.1 a 0.2 mg/kg, promedio en el adulto de 2 a 6 mg.

Fenitoína

La fenitoína es el medicamento más usado en el tratamiento inicial del EME, luego de la administración de la benzodiazepina, siempre debe usarse por vía intravenosa. La dosis es 18 a 20 mg/kg, administrándose a un promedio de 50 mg/min en adultos. Debe diluirse en solución salina normal y no en soluciones dextrosadas por el peligro de precipitación. En niños, la velocidad de administración es de 25 mg/min y, en el caso de proporcionarse a recién nacidos, la dosis es de 12.5 mg. Puede ser diluida en solución salina a un promedio de 1.5 a 2 mL por cada 50 mg de fenitoína, la aplicación debe hacerse en forma lenta con el fin de evitar arritmias, hipotensión arterial o bloqueo AV. Se recomienda no usar el acceso venoso por venas pequeñas (como de la mano) debido a la frecuencia de flebitis y dolor que puede producirse durante la aplicación. La extravasación del medicamento puede causar el síndrome de la mano púrpura, una complicación que tiende a ocurrir más a menudo en adultos mayores y que puede llegar a requerir una fasciotomía. La forma de administración recomendada hace que la aplicación del fármaco tome, en promedio, alrededor de 20 min, tiempo para el cual un medicamento como el diazepam pierde efectividad como anticonvulsivo (algo que no ocurre con el lorazepam ni el clonazepam). Si luego de este tiempo, el paciente presenta alguna nueva crisis, la dosis total puede llevarse hasta 30 mg/kg de peso.

Una vez controlado el EME, la dosis de mantenimiento debe iniciarse 24 h después. Durante la administración de la fenitoína, debe hacerse monitoreo de ECG, en caso de arritmia o bloqueo, debe discontinuarse el fármaco. Hay algunas contraindicaciones para el uso de la fenitoína como son el antecedente de alergia al medicamento, antecedente de falta de efectividad cuando se administró en el mismo paciente en otro EME, bloqueo AV, arritmia cardiaca o en casos en los cuales esté el paciente hemodinámicamente inestable. Cuando se presenta alguna de estas situaciones, el agente alternativo a administrar es el ácido valproico IV o tal vez el levetiracetam.

Fosfenitoína

Es una prodroga de la fenitoína con algunas ventajas, comparada con la fenitoína dentro de las que se encuen-

tran, velocidad de administración tres veces más rápida, menos frecuencia de arritmia cardiaca o bloqueo AV, puede aplicarse por vía IM y no produce flebitis.

La dosis es de 20 mg/kg/peso (similar a la fenitoína) a una velocidad de 150 mg/min. Aunque el tiempo de administración promedio es de 7 min, comparado con 20 min de la fenitoína, el tiempo de inicio de acción es casi igual.

Asimilándola a la fenitoína, es más costosa por lo cual en países de bajos recursos hay dificultad en su administración.

Ácido valproico

Recientemente, el ácido valproico se ha usado para el tratamiento del EME; se ha observado que tiene una buena efectividad y muy pocos efectos secundarios. Sin embargo, todavía no está aprobado para este uso por parte de la *Food and Drug Administration* de EUA. En algunos pacientes con EME y diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia tónico-clónica del despertar, estado de mioclónias o pacientes previamente controlados con ácido valproico y que lo suspendieron o disminuyeron; el valproato debería ser el fármaco de elección. Es también el agente alternativo a la fenitoína, cuando hay contraindicación para su uso o cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable.

La dosis recomendada no está establecida, aunque la mayoría de autores aconseja de 25 a 30 mg/kg con una dosis promedio de 29 mg/kg/IV que puede administrarse sin diluir a una velocidad de 500 mg/min. Su ventaja es que puede aplicarse en bolo sin ocasionar alteraciones en el ECG ni hipotensión arterial, ventaja importante sobre la fenitoína. En ocasiones, se describe exantema que desaparece al suspender el fármaco y, rara vez, encefalopatía (Peters, 2005; Wheless, 2004). Se ha observado que hay una disminución notable en los niveles de ácido valproico, cuando se administra de manera concomitante con antibióticos (p. ej., meropenem o amikacina), posiblemente debido a excreción acelerada por el riñón.

Ketamina

Es un antagonista de los receptores NMDA, y está surgiendo como un agente muy útil en el tratamiento del estado de mal epiléptico refractario. El fármaco se utiliza principalmente en animales de experimentación, aunque hay algunos estudios en seres humanos. Sin embargo, no hay una evidencia clara para utilizarse sistemáticamente.

Propofol

Éste es un anestésico general. Se metaboliza sobre todo en el hígado. La vida media después de infusiones prolongadas, de hasta 10 días, es de 1 a 3 días. El propofol puede producir bradicardia e hipotensión arterial, así como depresión respiratoria. En un EME, la dosis es de 1 a 2 mg/kg, seguido de 2 a 10 mg/kg/h. Su uso en EME no está del todo definido; su ventaja es la recuperación del estado de con-

ciencia después de discontinuar el fármaco, (Lowenstein y Allredge, 1998).

Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina de acción ultracorta con una vida media de 1.8 a 6.4 h (media de 3 h). Se hidroliza en el hígado, en especial a hidroximidazolam, vía del citocromo P-450 3A. Se ha utilizado en EME refractario. La dosis de carga es de 0.22 mg/kg (rango entre 0.02 a 0.42 mg/kg); la infusión debe ser de 0.17 mg/kg/h, la cual debe mantenerse durante 10 a 70 h (promedio 31 h) (Kumar y Bleck, 1992).

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

El pronóstico depende de una adecuada atención médica y tratamiento temprano, la etiología, y la presencia de complicaciones inherentes al EME y al tratamiento. En algunas ocasiones, cuando el paciente se trata con dosis insuficientes de antiepilépticos o el estado de mal epiléptico es refractario al fármaco, la crisis tónico-clónica puede desaparecer, persistiendo sólo la actividad ictal en el electroencefalograma. Un paciente que recibe un adecuado tratamiento, debe recuperar el estado de conciencia en un tiempo corto; si no lo hace, debe considerarse la posibilidad de que esté en un estado de mal epiléptico no convulsivo. Por lo que se recomienda realizar EEG o video-EEG una vez se trate el EME con el fin de hacer un diagnóstico temprano de EME no convulsivo (también llamado estado sutil).

La complicación más frecuente es la neumonía nosocomial. Igualmente, la depresión cardíaca y los líquidos intravenosos utilizados para controlar la hipotensión, pueden producir edema pulmonar. Otras complicaciones del EME incluyen: acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar neurógeno, neumonía por broncoaspiración, hemorragia gastrointestinal, fracturas de cuerpos vertebrales, hiperglucemia seguida de normoglucemia y, al final hipoglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, entre otros (cuadro 9-13). Por estimulación simpática en los primeros 30 min, hay taquicardia, arritmias e hipertensión arterial; luego de esto se presenta bradicardia, hipotensión arterial, aumento de la presión venosa central, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico e incluso asistolia, siendo ésta una causa de muerte súbita. Cuando el pH es inferior a 7.21, se debe tratar la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio.

EPILEPSIA REFRACTARIA

Los pacientes con epilepsia de difícil control o refractaria (ER) representan un reto en la práctica clínica, incluso en centros especializados. Los conocimientos actuales en el área de las neurociencias no son suficientes para comprender por qué algunos pacientes con epilepsia responden mejor a algunos tratamientos, mientras que otros con el mismo diagnóstico no responden de la misma manera (French, 2007). Las consecuencias de presentar

Cuadro 9-13. Complicaciones médicas del estado epiléptico

Metabólicas: acidosis inicialmente metabólica, después respiratoria; lactoacidosis, hiponatremia, hiperpotasemia, hiperglucemia-normoglucemia-hipoglucemia, anoxia, hiperazoemia, insuficiencia hepática
Autonómicas: hipertermia, vómito, deshidratación, sudoración excesiva, pérdida de electrolitos, aumento de secreciones, sialorrea, obstrucción aérea
Renales: oliguria, uremia, necrosis tubular aguda, rabdomiólisis-mioglobinuria
Respiratorias: neumonía por broncoaspiración, apnea-polipnea, respiración periódica, edema pulmonar neurógeno, anoxia sistémica y cerebral
Cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, asistolia, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, hipertensión arterial-hipotensión arterial-choque

múltiples crisis incluyen: la presencia de crisis prolongadas, repetitivas, estado de mal epiléptico y lesiones corporales importantes que pueden ser devastadoras para el individuo. Además, estos pacientes tienen que sufrir diariamente las consecuencias familiares y sociales de la enfermedad.

Es fundamental que antes de diagnosticar una epilepsia como refractaria al tratamiento, se confirme el diagnóstico de epilepsia y el tipo de síndrome epiléptico, los fármacos y dosis recibidas; en algunos casos, los pacientes pueden simplemente estar recibiendo de manera crónica un agente no indicado para el tipo de crisis o dosis bajas o inadecuadas de los fármacos. Es vital indagar acerca de inconsistencias con la administración del tratamiento o alguna terapéutica concomitante que pueda estar modificando la farmacocinética de los fármacos. Se considera que cerca de 35 a 40% de los pacientes con epilepsia son intratables médicamente. Cada año, unos 2 000 pacientes se someten a cirugía; el procedimiento quirúrgico más común es la lobectomía temporal anterior. Se piensa que un 66% de los pacientes está libre de crisis después de la cirugía, y algunos quedan con un aura. De cualquier manera, se recomienda continuar un tratamiento antiepiléptico (Haut, Bigal *et al.*, 2008).

Definición

No hay una definición unificada para referirse a aquellos pacientes que se han catalogado como refractarios al tratamiento médico. Se consideran refractarios los individuos con diagnóstico de epilepsia que no responden a tres o más antiepilépticos utilizados en los protocolos convencionales de inicio y combinación de los diferentes medicamentos. Alrededor de 15% de los pacientes con crisis parciales caen en esta categoría. Las probabilidades de que un agente controle estas crisis son menores al 10%. Por lo tanto, estos enfermos necesitan una reevaluación de su diagnóstico y terapéutica. Muchos casos de epilepsias refractarias a fármacos son causados por un diagnóstico equivocado. Debe tenerse en cuenta el diagnóstico de crisis psicógenas.

Relevancia

La epilepsia refractaria tiene efectos graves tanto en los pacientes como en los cuidadores. Una buena cantidad de los pacientes puede sufrir lesiones secundarias debido a múltiples traumatismos, presencia de crisis epilépticas prolongadas o estado de mal epiléptico, requiriendo en casi todas las oportunidades hospitalización con el consecuente incremento de los costos de la enfermedad. Este tipo de pacientes tiene una disminución en la expectativa de vida, debido a que el solo hecho de ser refractarios al tratamiento es un factor independiente relacionado con muerte súbita. El control inadecuado de las crisis y las cifras de incidencia son más altos en países en vías de desarrollo que en los desarrollados (Berg, 1996; Berg, 2001). Los pacientes con ER tienen alteraciones neuropsicológicas, psiquiátricas y sociales que afectan la calidad de vida en el campo familiar, marital y laboral. En la gran mayoría de los países desarrollados existe la conciencia del problema social de esta entidad, acarreando restricciones para el paciente como es el hecho de conducir un vehículo de motor (Berg, 2003).

Los estudios epidemiológicos de ER presentan información variable debido a la falta de homologación en la terminología que define una ER. Sin embargo, datos actuales muestran que la incidencia de ER es alta (Kwan, 2000). Cerca de 15% de los pacientes con crisis parciales tiene diagnóstico de epilepsia refractaria.

Tratamiento

En el tratamiento del paciente con epilepsia refractaria deben considerarse el tratamiento quirúrgico y otras opciones.

Tratamiento quirúrgico

Éste debe considerarse como la primera opción. Como se comentó antes, sólo el 10% de los pacientes con epilepsia refractaria podrá controlarse con un cuarto fármaco antiepiléptico.

Otras terapéuticas

Otras medidas en pacientes en quienes no pueda hacerse cirugía incluyen: tratamiento cetogénico, fármacos experimentales, hormonoterapia y otras terapéuticas disponibles sólo en centros especializados para atención de la epilepsia.

Pronóstico

Los factores asociados al pronóstico son los siguientes:

- **Tipo de epilepsia.** Los pacientes con epilepsias idiopáticas generalizadas tienen mayor probabilidad de permanecer libres de crisis durante un año o más (82%), en comparación con epilepsias generalizadas sintomáticas o criptogénicas (26%), (Cereghino, 2000).
- **Factores genéticos.** Algunos síndromes genéticos se encuentran asociados con cursos clínicos benignos y malignos:
 - **Canalopatías:** como las mutaciones KCNQ2 y KCNQ3 de canales de potasio, voltaje-dependientes

y asociadas con crisis familiares; remiten antes de llegar a la adultez y rara vez son de curso maligno.

- La **epilepsia mioclónica juvenil:** por lo general, no remite pero las tasas de respuesta al tratamiento médico son altamente significativas.
- **Otros síndromes genéticamente relacionados y refractarios a tratamiento incluyen:** el síndrome de West asociado al cromosoma X, GESF-plus y displasias corticales.
- **Causas y localización de la lesión:** algunas epilepsias secundarias tienen mejor pronóstico en cuanto a tratamiento médico: éstas se pueden dividir en dos grupos dependiendo del pronóstico:
 - Epilepsias posenfermedad cerebrovascular, malformaciones arteriovenosas (MAV), tumores. Éstas tienen un 50% de probabilidades de remisión y la mitad de estos pacientes serán considerados de fácil control.
 - La esclerosis hipocámpal y la entidad dual se han asociado con mal pronóstico. También es importante reconocer que el diagnóstico temprano de esclerosis mesial temporal tiene un comportamiento diferente. Cuando la epilepsia se diagnostica en etapa temprana, hasta 42% de los pacientes puede estar potencialmente libre de crisis comparado con apenas un 10%, cuando el tiempo de evolución es crónico.
- Otros factores asociados con respuesta insuficiente a moderada incluyen el desarrollo de epilepsia a edades tempranas, presentación con *status* epiléptico, exploración neurológica anormal y crisis parciales en el momento del diagnóstico. También están consideradas las crisis epilépticas mixtas relacionadas con retardo del neurodesarrollo (Dlugos, 2001; Huttenlocher, 1990; Kwan, 2000).

Respuesta a los anticonvulsivos

Durante el último decenio han aparecido ocho de los nuevos anticonvulsivos disponibles en la actualidad; pero a pesar del incremento de estas terapéuticas, el pronóstico permanece casi invariable. De acuerdo a recientes publicaciones (Sillanpaa, 1993; US Gabapentin Study Group No 5 1993, Wiebe, 2001; Forsgren, 2005; Bharucha, 2005), la probabilidad de que fármacos como el topiramato, la gabapentina, la oxcarbazepina, el levetiracetam y la pregabalina disminuyan 50% las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia refractaria es cercana al 32 a 37%, y la probabilidad de mantener un paciente en remisión es de 5% anual; un número que a pesar de los esfuerzos continúa siendo muy bajo.

Farmacoresistencia

La falta de respuesta a los anticonvulsivos ha generado múltiples áreas de investigación durante los últimos años, ya que cerca de 30% de los pacientes en quienes se inicia la terapéutica anticonvulsiva, generarán disminución en la efectividad clínica en algún punto del tratamiento (Campfield, 1997). Actualmente, hay dos teorías que podrían explicar esta situación; la primera es la resistencia a múltiples fármacos, y la segunda está relacionada con los cambios de los receptores de los medicamentos en el SNC.

- **Resistencia a múltiples fármacos:** la glucoproteína P se ha asociado a falla en la respuesta farmacológica. Esta proteína se ha encontrado en todos los tejidos involucrados en la absorción, metabolismo y excreción de los anticonvulsivos; asimismo, se ha encontrado en la barrera hematoencefálica y en tejidos cerebrales de pacientes llevados a cirugía de epilepsia. Esta proteína también está relacionada con la generación de resistencia a múltiples fármacos en pacientes oncológicos. En este campo se han utilizado inhibidores de la glucoproteína P, pero desafortunadamente los resultados han sido infructuosos y, por el momento, este tipo de fármacos sigue en investigación.
- La segunda teoría se enfoca en los cambios proteínicos de los receptores de los fármacos a nivel cerebral, alterando el bloqueo excitador de las corrientes iónicas (p. ej., sodio, calcio) o imposibilitando el aumento de la función inhibitoria del neurotransmisor GABA. Se han encontrado cambios en algunas subunidades de los receptores de GABA y glutamato en pacientes llevados a cirugía (Kwan, 2000; Berg, 2003).

Epilepsia refractaria idiopática

La epilepsia idiopática incluye un amplio rango de epilepsias parciales y generalizadas, y aunque la gran mayoría de ellas se caracteriza por tener buena respuesta al tratamiento médico y evolución natural, pronóstico favorables o ambas, algunas no responden bien a las farmacoterapias iniciales (cuadro 9-14).

Epilepsia parcial refractaria

Las epilepsias parciales corresponden al mayor porcentaje dentro del grupo de epilepsia refractaria. Varias connotaciones son importantes antes de poder etiquetar a un paciente dentro del subgrupo de refractarias, debido a que el enfoque, tratamiento y pronóstico son diferentes al grupo de las epilepsias generalizadas. Un número importante de estos pacientes es candidato para cirugía de epilepsia.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES PARA CIRUGÍA DE EPILEPSIA

Elección del paciente con indicación quirúrgica

La cirugía de epilepsia puede ser una alternativa altamente efectiva para pacientes con epilepsia refractaria de inicio focal en quienes se ha realizado un adecuado y metodológico estudio, para dictaminar si el paciente es candidato o no. El propósito de la intervención es ayudar al enfermo a disminuir el número y la gravedad de las crisis y permitirle un mayor desempeño en su entorno ya sea familiar o laboral (French, 2007). Otros beneficios para estos pacientes también incluyen una disminución en la exposición a efectos adversos de los medicamentos, y evitar morbilidad neurológica. Dentro de la evaluación

Cuadro 9-14. Epilepsias idiopáticas generalizadas refractarias

Ausencias de la infancia

- El ácido valproico y etosuximida son los fármacos de elección. La respuesta al ácido valproico se encuentra en 90% de pacientes con ausencias típicas y un porcentaje un poco menor en casos de ausencias atípicas. Hasta 40% de los pacientes pueden volverse refractarios a la etosuximida
 - Una opción terapéutica que recientemente se ha incorporado como tratamiento de primera línea en este subtipo de epilepsia es la lamotrigina. Los pacientes que no responden a la monoterapia con lamotrigina o ácido valproico pueden responder a la combinación, minimizando los efectos adversos, dosis y costos (Semah, 1998)
 - En pacientes refractarios a ácido valproico, lamotrigina, etosuximida, se debe reevaluar el diagnóstico. Si este último es correcto o el paciente presenta intolerancia a estas sustancias puede intentarse el tratamiento con benzodiazepinas, zonisamida, metosuximida (Berg, 2001)
 - La fenitoína, la carbamazepina y los barbitúricos son inefectivos e incluso pueden exacerbar las crisis al igual que la tiagabina y el vigabatrin. La gabapentina es inefectiva en este tipo de crisis

Ausencias juveniles

- El tratamiento y las recomendaciones son similares a los de pacientes con ausencias de la infancia. La no respuesta a terapéuticas iniciales se asocia a un mal pronóstico

Epilepsia mioclónica juvenil

- Tratamiento con ácido valproico. Es la terapéutica de elección y la respuesta generalmente es buena (Berg, 2001)
- Las principales causas de fallas terapéuticas al tratamiento incluyen una mala adherencia, tratamientos iniciales inapropiados como carbamazepina o fenitoína y diagnósticos erróneos (Cockerell, 1995; McDonald, 2000)
- Entre 10 a 20% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con ácido valproico
- El fenobarbital se ha administrado tradicionalmente como tratamiento alterno. El FNB tiene buena respuesta en las crisis generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, pero no en las de ausencias
- La lamotrigina es la mejor alternativa en pacientes que no responden o presentan intolerancia al ácido valproico, e incluso como monoterapia inicial. La combinación de lamotrigina-ácido valproico es una alternativa cuando la respuesta a la monoterapia no es satisfactoria
- Carbamazepina y fenitoína tienen el potencial de exacerbar las ausencias y las mioclonías; sin embargo, pueden ser útiles en casos donde el componente tónico-clónico de las crisis es refractario
- Otros fármacos que pueden ser beneficiosos incluyen aonisamida, topiramato
- Medicamentos que no han mostrado efectividad incluyen tiagabina, vigabatrin, gabapentina

prequirúrgica de los pacientes para cirugía de epilepsia se incluye frecuentemente un monitoreo videoelectroencefalográfico, valoración neuropsicológica, resonancia magnética cerebral y la prueba Wada en algunos casos.

Monitoreo videoelectroencefalográfico

Varias han sido las publicaciones acerca de las indicaciones y técnicas que se deben usar para admitir a un paciente en una unidad de monitoreo de epilepsia. Primero, hay que difundir la importancia y la responsa-

bilidad de manejar una unidad de epilepsia. Esta unidad debe contar con adecuada implementación técnica y, a la vez, tener un personal coordinado y entrenado que incluya a un neurólogo, neuropediatra o ambos con entrenamiento en epilepsia; de esta manera que se pueda reconocer y tratar rápida y adecuadamente a los pacientes en un estado de mal epileptico. Este grupo debe estar entrenado para coordinar un rápido traslado a la unidad de cuidados intensivos, en caso de que un EME persista y no haya respondido a los tratamientos iniciales (Brodie, 2005). El objetivo de monitorizar de manera permanente a un paciente, es el de detectar simultáneamente el evento ictal, para hacer una correlación clínica y electrofisiológica de las crisis.

Recientemente, la Liga Internacional contra la Epilepsia (por sus siglas en inglés ILAE) ha publicado las recomendaciones en cuanto a los requerimientos y aplicaciones del monitoreo videoelectroencefalográfico (Cramer, 1999):

1. Detección, caracterización y cuantificación, de eventos ictales, que incluya procedimientos de activación en pacientes con epilepsia de reciente aparición y cuando el tipo de crisis o síndrome no sea claro.
2. Documentación de manifestación electroclínica de crisis habituales, incluyendo video-EEG invasivo y no invasivo durante la valoración prequirúrgica.
3. Diagnóstico diferencial entre eventos epilépticos y no epilépticos (crisis psicógenas, trastornos del sueño, sobre todo los que se asocian a trastornos del movimiento). Estos eventos deben idealmente ser frecuentes e intermitentes para una mayor probabilidad de ser registrados durante la hospitalización.
4. Documentación de la variación circadiana en presencia de paroxismos epileptiformes y el comportamiento de estos paroxismos durante la intervención farmacológica.
5. Documentación de eventos ictales durante el sueño, alteración en la estructura del sueño o de ambos, en el caso de epilepsias catalogadas como cognitivas en población pediátrica.
6. Monitoreo en la unidad de cuidados intensivos para cuantificar la efectividad del tratamiento en EME y para la detección de crisis subclínicas en esta población.

La duración y el tiempo que se requiere de hospitalización es variable y depende de la razón de ser del estudio. La suspensión de los anticonvulsivos antes del monitoreo, incrementa la probabilidad de que se presente una crisis epiléptica y anomalías interictales durante el registro. El tiempo promedio para una adecuada evaluación en un paciente con esclerosis mesial temporal es de 4.8 hasta 7.5 días

Prueba amobarbital

La prueba amobarbital, llamada también de Wada se utiliza principalmente para inactivar funcionalmente un hemisferio cerebral, permitiendo la valoración tanto del lenguaje como de la capacidad de memoria. En el momen-

to de la evaluación se debe recordar que el hemisferio estudiado es el contralateral al del lado de la inyección. Es importante anotar que previo a la inyección se debe realizar angiografía cerebral para descartar la presencia de la arteria trigeminal que puede ser unilateral o bilateral y se encarga de perfundir estructuras vitales del tallo encefálico.

En la gran mayoría de estos procedimientos, el paciente mantiene elevados los brazos e inicia al mismo tiempo a contar en forma ascendente. Un bolo de inyección de amobarbital se administra en la arteria carótida por cerca de 4 a 5 segundos. Se evalúa en ese momento la capacidad motora, el lenguaje y la memoria, mostrando conjuntos de figuras y letras al paciente, que deberá recordar al recuperar el funcionamiento cerebral normal, aproximadamente 10 min después de la inyección. Algunos centros evalúan el otro hemisferio 30 min después, mientras que otros lo hacen en otra sesión.

IMÁGENES EN EPILEPSIA

Hasta el momento no se dispone de estudios clínicos aleatorios controlados, que permitan evaluar la agudeza diagnóstica de las diferentes técnicas disponibles para el estudio de epilepsia de origen focal. Sin embargo, desde hace tiempo, las imágenes cerebrales han ayudado a los clínicos y cirujanos a comprender mejor el funcionamiento del cerebro.

Resonancia magnética cerebral

El propósito principal de las neuroimágenes en epilepsia es la de poder identificar anomalías estructurales de base que puedan requerir atención específica ya sea tratamientos farmacológicos o cirugía. Gracias a la mejoría de las imágenes como apoyo diagnóstico, las lesiones estructurales sutiles que previamente no eran diagnosticadas, se observan con frecuencia durante la realización de estudios de IRM cerebral. Esto brinda una mayor concordancia entre los estudios neurofisiológicos y de imagen, disminuyendo la probabilidad de cometer errores por omisión durante el proceso diagnóstico. Esta técnica puede ayudar a determinar el pronóstico en la gran mayoría de los casos, dependiendo del sustrato patológico. La alta capacidad de la resonancia magnética cerebral, ayuda a determinar las alteraciones patológicas más comunes como las postraumáticas, vasculares, tumorales, trastornos del desarrollo cortical (TDC) y malformaciones arteriovenosas (MAV).

Teniendo en cuenta las neuroimágenes los pacientes con epilepsia focal se pueden dividir en dos grupos. En el primer grupo se pueden agrupar aquellos pacientes que tienen epilepsia con lesión focal evidente, fácilmente diagnosticada con RM. El segundo grupo reúne aquellos pacientes con epilepsia focal sin lesión estructural evidente, en los cuales incluso los datos patológicos pueden llegar a ser inespecíficos o no relacionarse realmente con una anomalía anatómica. El hallazgo de lesiones que expliquen las crisis en pacientes con epilepsia de recién-

te aparición que no se evidencian con RM de rutina, tan sólo se consigue en 50% de los casos (Jackson, 1990).

Los nuevos equipos de RM de 3 Tesla están cada vez más al alcance de las instituciones de salud, permitiendo mejores análisis en menor tiempo.

Resonancia cerebral en pacientes con sustrato epileptogénico

Las epilepsias focales se pueden dividir en seis grupos según el sustrato patológico: 1) esclerosis hipocampal; 2) malformaciones del desarrollo cortical; 3) neoplasias; 4) anomalías vasculares; 5) gliosis; y 6) diversos.

1. La epilepsia secundaria a esclerosis hipocampal es el sustrato epileptogénico más común que se encuentra en especímenes quirúrgicos. Los datos patológicos principales son gliosis y pérdida neuronal.
2. Las malformaciones del desarrollo cortical son una causa frecuente en población infantil y adultos jóvenes. Corresponden al 10 a 50% de las causas de consulta para cirugía de epilepsia en niños, y de 4 a 25% en adultos. Estas malformaciones a la vez se pueden agrupar en:
 - Alteraciones de la proliferación neuronal y glial o falla en la apoptosis.
 - Anormalidades en la migración neuronal.
 - Anormalidades de la organización cortical.

Los hallazgos de imagen que sugieren la presencia de displasia cortical son: engrosamiento cortical, anormalidades morfológicas en las circunvoluciones y los surcos, borramiento de la diferenciación córtico-subcortical, áreas de hiperintensidad en T2, focos de heterotopia o corteza ectópica, alteraciones en la formación de ventrículos o del cierre normal de las vesículas cerebrales (Bronen, 2002). La figura 9-14 ilustra un caso de displasia cortical no visualizada en una RMC (resonancia magnética de cerebro) de rutina. Se observa zona de hipometabolismo frontal izquierda en una PET de cerebro.

3. Los tumores cerebrales explican del 2 al 4% de los casos de epilepsia. La sensibilidad para detectarlos en la resonancia cerebral es cercana al 100%; el 90% de ellos se localiza cerca de la corteza cerebral. Un 68% de las veces se detecta en el lóbulo temporal (Bronen, 1996). En la mayor parte de los casos las lesiones tumorales provocan crisis principalmente por irritación de la corteza adyacente, excepto el hamartoma hipotalámico pues tiene capacidad epileptogénica intrínseca. Aunque muchas de las lesiones tumorales son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, aun hoy en día es difícil predecir la histología tumoral. Sin embargo, existen ciertas características que pueden sugerir el grado de malignidad. Dentro de las lesiones epileptogénicas más frecuentes están las del lóbulo temporal; entre ellas astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas y tumores neuroepiteliales disembrionarios (DNET).
4. Las malformaciones vasculares corresponden al 5% de los casos. De ellas, las más comunes son las MAV y malformaciones cavernosas. La sensibilidad de la RM para estas, es cercana al 100% (Bronen, 1995). En las MAV se observan vasos serpentiginosos con áreas de

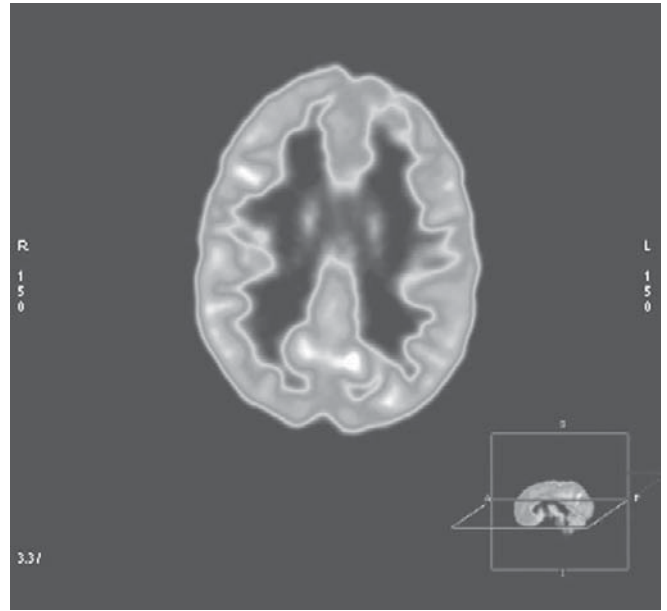


Figura 9-14. Displasia cortical. Obsérvese zona de hipometabolismo frontal izquierda en una PET.

hiperintensidad en T2, adyacentes al parénquima cerebral. La malformación cavernosa, a diferencia de la anterior, no posee tejido cerebral dentro de la malformación. Entre el 15 al 54% de las veces, estas lesiones son múltiples y hasta en un 50 a 80% de los casos son de origen familiar. La descripción típica es de "palomitas de maíz"; esta consiste en una señal central hiperintensa, heterogénea, rodeada con un alo hipointenso de hemosiderina (King, 1998).

5. Gliosis es el resultado final de lesiones focales o difusas en el SNC, es secundaria a algún proceso patológico en alguna etapa del desarrollo o en la edad adulta, secundaria a traumatismo, infección o infartos. Los hallazgos de imagen no son específicos. Estas consisten en señales hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 asociadas a pérdida de volumen cortical, encefalomalacia, ampliación de los surcos y crecimiento ventricular circundante (Bronen, 2000).

Imágenes en epilepsia refractaria y esclerosis mesial del lóbulo temporal

El diagnóstico de lesión estructural en el lóbulo temporal es importante para el pronóstico del paciente y para el control de las crisis epilépticas. El tratamiento quirúrgico más común es la lobectomía temporal anterior. Ésta es altamente efectiva en la epilepsia refractaria del lóbulo temporal, ya que hasta 70 a 80% de los pacientes pueden quedar libres de crisis en el posoperatorio (Radhakrishnan, 1998). El 90% de los pacientes con neuroimágenes concordantes con lóbulo temporal anormal y detección de foco ictal ipsilateral tiene excelente pronóstico (Awad, 1991). En pacientes con enfermedades parcialmente tratables (tumores, anomalías vasculares, malformaciones del desarrollo cortical) varía el pronóstico, pues

dependiendo de la causa puede haber mejor control de las crisis epilépticas. Por ejemplo, se logra un mejor control de las crisis con lesiones tumorales y malformaciones vasculares, mientras que el porcentaje es menor en el caso de malformaciones del desarrollo cortical y aun menor en lesiones difusas como en el caso de zonas de encefalomalacias posquirúrgicas (Palmini, 1991). La patología dual (esclerosis mesial y otro sustrato epileptogénico) se ha documentado en 8 y 22% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Paeschen, 2004).

La sensibilidad de la resonancia para documentar esclerosis mesial temporal es de 80 a 90% por métodos cualitativos y hasta de 90 a 95% con métodos cuantitativos (la cuantificación se realiza por medio de volumetría en secuencias coronales). Además de las secuencias básicas en la RM cerebral se deben incluir imágenes coronales en secuencias de T1 y T2 (Jack, 1990; Jackson, 1990). La figura 9-12 sirve de guía para demostrar las alteraciones en la RM que pueden encontrarse en pacientes con esclerosis mesial temporal. Dentro de los hallazgos primarios están la atrofia hipocampal e hiperintensidad hipocampal, los hallazgos secundarios incluyen atrofia ipsolateral del lóbulo temporal, la sustancia blanca colateral (sustancia blanca entre el hipocampo y la sustancia gris del surco colateral-SC) y de el triángulo cerebral. Otros hallazgos son la dilatación del asta temporal y pérdida de la estructura normal del hipocampo. El cuadro inferior detalla la atrofia de los cuerpos mamilares ipsolaterales a la lesión. (Modificado de Paeschen, 2004).

Imágenes en pacientes con resonancia magnética cerebral normal

Los pacientes con estudios de imagen normales o indeterminados y crisis focales deben ser considerados como pacientes con epilepsias focales sin sustrato directo. En estos pacientes, la semiología ictal, la correlación electroclínica y evaluación neuropsicológica pueden guiar acerca de la lateralización de las crisis, pero muy poco sobre el foco epileptogénico. En estos casos, lo indicado es utilizar otras técnicas diagnósticas como son el SPECT, PET y espectroscopia cerebral por RM, entre otros.

Aunque es difícil identificar un foco anatómico, el enfoque se debe basar en los síntomas clínicos y los hallazgos electroencefalográficos. La localización puede ser variable, por ejemplo, en el lóbulo temporal puede ser de origen extrahipocampal o neocortical, mientras que la principal ubicación extratemporal continúa siendo el lóbulo frontal. Los hallazgos patológicos más frecuentes incluyen gliosis, malformaciones del desarrollo cortical, pérdida neuronal focal y, en un buen porcentaje de los casos, no hay evidencia de lesión con los resultados de patología (Cascino, 1992). En pacientes con resección del lóbulo frontal sin evidencia de lesión en el estudio de imagen, ni un informe de patología positivo, 50% de ellos experimenta disminución en la frecuencia de las crisis y tan sólo 20 a 30% quedan libres de crisis (Cascino, 1992). Una resección cerebral más amplia tendrá mejores opciones de mejoría, pero con riesgo de mayores secuelas neurológicas. Para esto, a veces se requiere la utilización de monitoreo electroencefalográfico intracraneal

para ubicar la zona epileptogénica, determinar la corteza cerebral funcional o ambas.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

La SPECT es el estudio de imagen ictal y periictal apropiado en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico (So, 2000; Ho, 1995). Los estudios ictales son superiores a las imágenes interictales en el caso de epilepsia focal. Este tipo de estudio se basa en la medición del flujo cerebral utilizando radiofármacos, principalmente ^{99m}Tc -HMPAO (tecnecio-99m-hexametilpropilamina oxima) o ^{99m}Tc -bicisato que tienen una rápida extracción cerebral con una captación máxima en el foco ictal, 30 a 60 seg después de haberse inyectado por vía intravenosa (O'Brien, 1999). Estos radiofármacos logran hacer una especie de "fotografía" del patrón de flujo cerebral ictal o periictal que se puede obtener casi inmediatamente después de inyectado el medio. La toma de las imágenes se puede ejecutar hasta 4 h después de la inyección, brindándole una ventaja al paciente de poderse recuperar del estado posictal y así ser trasladado al laboratorio de medicina nuclear para la realización del estudio.

La importancia clínica de la SPECT se basa en su potencial para identificar el tejido cerebral epileptiforme, cuando los otros estudios han sido infructuosos en detectar la zona epileptogénica o para ayudar a lateralizar el foco ictal (O'Brien TJ 1998). Durante la SPECT basal de pacientes con epilepsia focal, los hallazgos interictales de las zonas que originan las descargas son hipoperfundidas en comparación con el tejido cerebral circundante. Los hallazgos interictales durante la SPECT tienen una baja sensibilidad y un alto porcentaje de falsos positivos en epilepsias del lóbulo temporal. Así mismo, tiene una baja probabilidad de lograr un diagnóstico adecuado en epilepsias extratemporales. Por el contrario, la fase ictal ha mostrado ser muy útil en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal para demostrar la zona de hiperperfusión que coincide con el foco ictal. El uso racional de la SPECT interictal se basa en su utilidad como estudio de base para poder compararlo con las imágenes ictales (figura 9-15). Una limitación de la SPECT ictal es su bajo poder de resolución comparado con los estudios que se obtienen con la realización de la PET (So, 2000), que se describe en este capítulo más adelante.

SISCOM

El SISCOM (del inglés *Substraction ictal SPECT coregistered to MR imaging*) es uno de los estudios más innovadores en epilepsia. En este método se utiliza la correlación entre la sustracción de la SPECT y la sobreposición, en una RM. Su principal utilidad es servir como complemento en estudios de pacientes con epilepsia de inicio focal sin sustrato directo, en quienes los estudios no invasivos causen confusión y en pacientes con múltiples lesiones. Este estudio se realiza inicialmente con la sustracción de los componentes normales de la SPECT ictal e interictal; luego se realiza un acoplamiento de imágenes

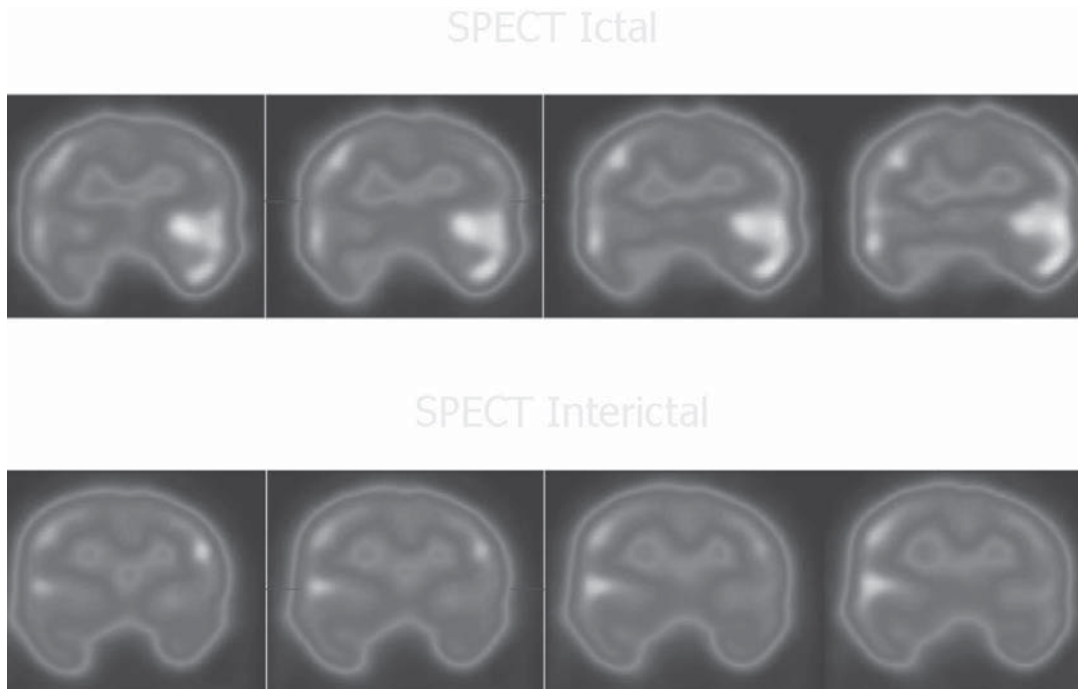


Figura 9-15. SPECT ictal e interictal en un paciente con epilepsia mesial temporal izquierda.

nes y las zonas activas que concuerden durante la fase ictal e interictal (resultante), serán sobrepuestas sobre una RM de alta resolución. Esta técnica ha mostrado ser superior al análisis visual tradicional de las imágenes ictales e interictales de la SPECT, ya que brinda información funcional y anatómica al mismo tiempo. El SISCOm se ha utilizado con gran éxito en pacientes pediátricos con epilepsia focal (O'Brien, 1998).

En algunos casos, están indicados estudios complementarios con monitoreo electroencefalográfico intracraneal para correlacionar la zona de alteración del flujo periictal y la zona del inicio ictal, junto con el componente neurofisiológico. Para obtener una mejor técnica, la crisis debe durar por lo menos de 5 a 10 seg y el medio nuclear debe inyectarse durante los primeros 45 seg de iniciado el evento ictal. Los pacientes en quienes se correlacionan las imágenes de SISCOm con la zona epileptogénica tienen una mayor probabilidad de disminuir las crisis, si la resección quirúrgica incluye la zona con alteración en el flujo cerebral. Una desventaja del estudio son los costos, ya que se necesita de hospitalización, monitoreo electroencefalográfico prolongado, utilización de dos radioisótopos, y la necesidad de una frecuencia ictal alta para tener la probabilidad de hacer la inyección al momento de presentarse un evento.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Esta técnica se basa en el metabolismo cerebral utilizando isótopos radioactivos como el $2\text{-}^{12}\text{F}$ -fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), el cual se ha utilizado extensamente en

epilepsia. Por lo general, en los sitios en donde se localiza el foco epileptogénico se observa aumento del metabolismo cerebral en el momento del evento ictal. Luego de la administración del medio, se deben esperar entre 30 a 45 min para adquirir las imágenes. El medio al ser administrado por vía intravenosa, pasa por arteriolas y capilares cerebrales, para finalmente ser fosforilado por el tejido neuronal en situación similar a la glucosa; pero a diferencia de esta última, el FDG no hace parte del ciclo de Krebs permaneciendo estable dentro de las células y emitiendo positrones (Duncan, 1998). Su principal indicación es determinar el foco ictal en epilepsia del lóbulo temporal con indicación quirúrgica, ya que la sensibilidad en pacientes con este tipo de epilepsia es cercana a 90% (Henry, 1994). La tasa de falsos positivos con respecto a lateralización oscila entre 1 y 2% (Ho, 1995; O'Brien, 1999; O'Brien, 1998). Los estudios interictales, por el contrario se caracterizan por hipometabolismo en el foco epileptogénico y, por lo general, esta área de imagen es mayor a la lesión que se encuentra en los especímenes de patología (O'Brien, 1998). Algunas veces, los focos epilépticos localizados en estructuras profundas o cercanas a la línea media también pueden ser detectados con PET sólo si el cambio metabólico es lo suficientemente intenso (O'Brien, 1999; O'Brien, 1998).

La realización durante periodos interictales y la baja capacidad para mostrar alteraciones focales en pacientes con crisis de corta duración, son las mayores limitantes de la PET. Otras limitantes incluyen una alteración del metabolismo cerebral influenciado por algunos antiépilépticos como el fenobarbital, los costos generados por el

estudio, la disponibilidad de equipos que generalmente es baja e incluso nula en algunos países y la necesidad de contar con un ciclotrón para la producción del radiofármaco, dada su relativa vida media corta (2 h). La ayuda en epilepsias focales de origen neocortical extratemporal es muy baja. Por lo general, el hallazgo es negativo o indeterminado y tan sólo un tercio de estos pacientes tiene alteraciones en la PET que ayudan a localizar o lateralizar el foco epileptogénico (O'Brien, 1998; Spencer, 1994).

Espectroscopia por resonancia magnética

La espectroscopia por RM ha mostrado ser una herramienta fidedigna en la detección del foco epileptogénico en epilepsias temporales con lesiones en su aspecto medial. Tiene una alta sensibilidad en la lateralización de las crisis del lóbulo temporal, al evidenciarse disminución en las concentraciones de *N*-acetil o anomalías en la relación creatina/*N*-acetil o *N*-acetilcolina (Cendes, 1997; Jutila, 2001). La sensibilidad para detectar lesiones es muy similar a la que se observa con la RM cerebral, detectando una esclerosis mesial temporal. También tiene utilidad en el pronóstico quirúrgico, ya que el hallazgo de lesiones metabólicas en el lóbulo temporal contralateral se asocia con resultados menos satisfactorios para el control de crisis epilépticas (Cendes, 1997). En pacientes con alteración hipocampal bilateral ayuda a identificar el lado responsable de las crisis en casos de atrofia hipocampal bilateral. Las limitaciones están dadas por su baja sensibilidad en epilepsias neocorticales extrahipocampales.

PRONÓSTICO EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA

El pronóstico a largo plazo de la cirugía de epilepsia es similar al pronóstico a corto plazo, soportando la durabilidad de los beneficios de esta técnica en general.

Epilepsia temporal mesial

El seguimiento a largo plazo de pacientes con resección temporal anterior con esclerosis mesial temporal demuestra que del primero al quinto año la tasa de remisión es de 63.2% (Engel, 2003), aunque estudios más recientes muestran que este porcentaje podría ser un poco inferior (58%), (Tellez-Zenteno, 2005). Estos valores se derivaron de estudios Clase IV y un estudio Clase I de cirugía en comparación con un tratamiento antiepiléptico. Entre 10 y 15% de pacientes no mejoran después de la cirugía. Este tipo de intervención se recomienda en pacientes con crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria, en quienes ha fallado la farmacoterapia de primera línea. Estos pacientes deben ser remitidos a centros de epilepsia especializados que tengan programa de cirugía de epilepsia (Nivel A). A los pacientes con epilepsia refractaria y lesión en la región temporal medial, quienes acepten los riesgos y beneficios de la cirugía, no se les debe recomendar el tratamiento farmacológico sino el quirúrgico (Nivel A).

Resección temporal neocortical

Son pocos los estudios para poder hacer comparaciones, debido a que en todos ellos, la cirugía es muy específica.

Estudios Clase IV, utilizados para este análisis, demuestran que de 298 pacientes, en 148 (50%) se informó que estaban libres de crisis, 30% mejoró en cuanto al número de crisis y 20% no presentó cambios (Capizzano, 2000). No hay suficiente evidencia para recomendar cirugía de epilepsia en personas con epilepsia refractaria y lesión neocortical (Nivel U).

Epilepsia extratemporal

El porcentaje de pacientes con alteración localizada fuera del lóbulo temporal (extratemporal) es de 75 a 90%, siendo las lesiones más comunes la tumoral benigna, las malformaciones vasculares, gliosis y anomalías del desarrollo cortical; las tres primeras tienen un mejor pronóstico. Los resultados quirúrgicos varían debido a las diferentes localizaciones que pueden tener estas entidades.

En términos generales, el pronóstico a largo plazo de las cirugías extratemporales no es tan satisfactorio, hay mejoría en 27% de las epilepsias frontales, 46% de las occipitales y 46% de las parietales (Capizzano, 2000). Estos valores dependen de la causa, siendo mejores los resultados para lesiones vasculares que para las corticales (displasia, entre otras), principalmente si las anomalías no son evidenciadas claramente en las imágenes diagnósticas. El grado de evidencia actual para este tipo de cirugía es insuficiente, (Nivel U) para ofrecerla como una opción terapéutica en cada uno de estos casos.

Hemisferectomía

La hemisferectomía consiste en la resección o en la desconexión de un hemisferio cerebral. Esta indicada en pacientes con grandes lesiones cerebrales, en crisis epilépticas graves y en caso de déficit neurológico focal de dicho hemisferio como la encefalitis crónica de Rasmussen, las displasias corticales extensas, el síndrome de Sturge-Weber, la epilepsia hemipléjica familiar y otras gliosis graves (p. ej., postraumáticas, posisquémicas). La hemosiderosis cerebral superficial es una complicación infrecuente con las nuevas técnicas funcionales (O'Brien, 2006). Se debe poner en consideración el riesgo de un incremento del déficit al someter a un paciente a cirugía con una disfunción neurológica leve en comparación con el no tratamiento de las crisis epilépticas persistentes. El control de las crisis epilépticas se logra hasta en 70 a 85%. Los pacientes adecuadamente seleccionados alcanzan tasas de éxito de 70 a 80%, estos valores tienden a mantenerse en el tiempo con un porcentaje de control de crisis de 60 a 80%, cinco a 30 años después de la cirugía (Peacock, 1995; Gonzalez-Martinez, 2005). La evidencia obtenida es de series de casos principalmente en población pediátrica (McClelland III, 2007).

Resección subpial múltiple

En esta técnica de desconexión, se hacen cortes perpendiculares a la corteza cerebral, a pocos milímetros de distancia, paralelos entre sí, poco profundos y sin dañar los vasos piales. De esta manera, se cortan los circuitos ho-

rizontales de las neuronas corticales y se preservan los circuitos verticales a las estructuras profundas con preservación de la función cortical (Sanchez-Alvarez, 2005). La idea con este tipo de lesión, más que prevenir la diseminación, es la de evitar la aparición de descargas epilépticas, basándose en el principio que para iniciar una descarga se necesita un volumen de tejido considerable, sincronizado. El procedimiento está indicado en pacientes con epilepsia focal neocortical con lesión o no, cuando el foco epileptogénico se localiza en áreas funcionales, también llamadas áreas elocuentes (áreas del lenguaje o motora), y en el síndrome de Landau-Kleffner. La cirugía es bien tolerada por la gran mayoría de los pacientes, pero en 20% de los casos puede haber complicaciones como son hemorragias. Esta técnica se puede combinar con resección cortical cuando ésta llega a los límites de un área funcionalmente crítica. En 60 a 70% de los pacientes se observa una reducción en el número de crisis (Sanchez-Alvarez, 2005).

Resección del cuerpo caloso

Este tipo de intervención es paliativa y consiste en desconectar los hemisferios cerebrales e impedir la propagación y generalización de crisis epilépticas de inicio multifocal o en focos no precisados, que no tienen indicación de resección. Se utiliza en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y en personas con crisis epilépticas que involucren caídas (atónicas, tónicas o mioclónicas) y que no respondan al tratamiento farmacológico (Holmes, 2002). Los efectos adversos de este tipo de intervención están dados por mutismo posquirúrgico inmediato, con mejoría neurológica en días o semanas, síndrome de desconexión interhemisférico, cuando la callosotomía es total; en algunos casos puede haber exacerbación de las crisis epilépticas focales (Rydenhag, 2001). El control de las crisis epilépticas es bajo, pero tiene valor al disminuir las crisis tónicas y atónicas (Holmes, 2002).

Radiocirugía esterotáctica

Este procedimiento consiste en irradiar un área cortical delimitada por medio de estereotaxia. Es una de las herramientas preferidas para tratamiento de MAV (malformaciones arteriovenosas) y tumores de tamaño pequeño. Se ha usado en pacientes con epilepsia medial temporal con resultados similares a los hallazgos por la resección completa; sin embargo, se necesita un número mayor de pacientes para poderla considerar como una alternativa a la cirugía convencional (House, 2007).

Otros tratamientos no farmacológicos para tratar pacientes con epilepsia refractaria sin indicación de resección quirúrgica

Estimulador del nervio vago

Este es un tratamiento que consiste en estimulación directa del nervio vago izquierdo, a través de impulsos repetitivos y controlados desde un generador que se implanta subcutáneamente en la región infraclavicular.

Aunque el mecanismo de acción del estimulador del nervio vago no está completamente entendido, su eficacia se estima en una reducción de alrededor de 50% en el número de crisis epilépticas, de 23 a 42.7% de los pacientes que reciben el implante (Casazza, 2006). Estudios recientes han demostrado que este procedimiento produce una activación metabólica de ciertas estructuras como el tálamo, el tallo y ciertas áreas del sistema límbico. La depleción de noradrenalina en el *locus ceruleo* atenúa el efecto anticonvulsivo del estimulador. El efecto antiepiléptico es comparable al de los nuevos anticonvulsivos, pero menor al de una lobectomía mesial temporal. Hay una evidencia clase I de que el estimulador del vago es efectivo y seguro.

Dentro de los efectos adversos frecuentes figuran: ronquera, tos, disnea, parestesias o dolor en el cuello. Estas molestias por lo general son reversibles. El estimulador vagal no tiene los efectos cognitivos ni sistémicos de los antiepilépticos, por lo que puede ser una opción terapéutica en pacientes que no toleran los medicamentos. Aunque la evidencia más fuerte (grado I) es para pacientes con epilepsias parciales, el resultado en otro tipo de epilepsias ha mostrado tasas de respuesta similares en efectividad (grado II) (Casazza, 2006; Theodore, 2004).

Se recomienda esta opción en pacientes con epilepsia parcial refractaria que no sean candidatos a cirugía de epilepsia (Nivel A) o como una alternativa a la callostomía en personas con crisis tónicas, atónicas refractarias o ambas.

Estimulador cerebral

Se dispone de nuevas terapéuticas prometedoras y probablemente de beneficio en un futuro cercano para pacientes con epilepsia refractaria generalizada y focal, como son la estimulación cerebral profunda sobre el núcleo caudado, tálamo, núcleo subtalámico y cerebelo. Para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, con respuesta poco satisfactoria a la cirugía o con contraindicación quirúrgica, se han creado estimuladores hipocampales. Estas técnicas están aún en desarrollo, y no hay evidencia actual que recomiende su uso rutinario en pacientes con epilepsia refractaria (Lim, 2007; Tellez-Zenteno, 2006; Hemingway, 2001).

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es rica en grasa y baja en carbohidratos y proteínas, de modo que la mayor parte de la energía se deriva de las grasas en una proporción que varía de 2:1 con carbohidratos y 5:1 con proteínas. El mecanismo exacto de acción se desconoce, pero se sabe que el estado de cetosis que se genera favorece la disminución de las crisis epilépticas. Esta terapéutica ha sido efectiva en niños con crisis mioclónicas, atónicas y ausencias atípicas. Este tipo de crisis frecuentemente se presenta en epilepsias mioclónicas intensas, mioclónica astática intratable, síndrome de Lennox-Gastaut y otras formas de epilepsias sintomáticas o criptogénicas generalizadas o parciales intratables. Además, hay pruebas grado III, de utilidad de la dieta cetogénica en pacientes con espasmos infantiles (Levy, 2003).

Al inicio del tratamiento es difícil saber cuáles pacientes pueden responder; se da un esquema inicial de 1 a 3 meses, y si la respuesta es buena, se continúa la dieta durante un periodo de 2 o 3 años. Está contraindicada en pacientes con enfermedades metabólicas y neurodegenerativas. No se recomienda en pacientes con tratamiento de ácido valproico. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (vómito, diarrea, estreñimiento), déficit vitamínicos, aumento de colesterol y triglicéridos, y litiasis renal (Levy, 2003).

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS EN EPILEPSIA

En pacientes con epilepsia, al igual que en otras enfermedades neurológicas, se presentan algunos trastornos psiquiátricos con mayor frecuencia que otros, siendo la depresión la más común (Bortz, 2003), seguida por la ansiedad y, en una proporción relativamente baja, la psicosis.

Depresión

Diferentes estudios muestran que existe una relación bidireccional en la cual la epilepsia facilita la aparición de depresión, y la depresión a la epilepsia (Tapar, 2005). Hipócrates (400 a. de C.) escribió: *"Frecuentemente los melancólicos se vuelven epilépticos y los epilépticos, melancólicos; lo que determina la preferencia es la dirección que la enfermedad toma; si es al cuerpo, epilepsia y si es la inteligencia la, melancolía"* (Kanner, 2003). El porcentaje de depresión varía entre 40 a 60%, siendo el más bajo para la epilepsia primaria generalizada que logra un fácil control, y el más alto para las epilepsias con control inadecuado o refractarias, en especial la epilepsia del lóbulo temporal (Grabowska-Grzby, 2006).

Con frecuencia, la depresión es subdiagnosticada o es subestimada, debido a que no se interroga sobre síntomas depresivos o porque se cree que el cuadro clínico del paciente es parte de la enfermedad misma o efecto de los medicamentos, creyéndose que en la medida en que el paciente se controle, estos síntomas van a desaparecer. Junto con el hecho de que la depresión afecta la calidad de vida; en algunos pacientes, las crisis se incrementan o el paciente es aparentemente refractario al tratamiento médico debido a que no tiene una buena adherencia al tratamiento y/o alteraciones en el sueño debido a insomnio o a fragmentación de éste. Un 55% de pacientes con crisis convulsivas no controladas padece de depresión.

Los síntomas son variables, la mayoría de los pacientes cumple criterios que se acercan más a los de distimia; un porcentaje menor llena los criterios suficientes de depresión mayor y otros de una depresión menor. Los síntomas descritos con más frecuencia son: anhedonia con o sin sentimientos de desesperanza, fatiga, irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, poca tolerancia a la frustración, labilidad emocional, cambios en el apetito, alteración en el patrón de sueño; la anhedonia es el síntoma más común (Mayor, 2006).

En todos los pacientes deben investigarse factores relacionados o facilitadores de depresión como hipotiroidismo; fármacos como el propranolol, fenobarbital y primidona; factores estresantes, antecedentes familiares de depresión, enfermedad sistémica y, en algunos casos, si el inicio de la depresión tuvo relación con el retiro de un medicamento estabilizador del ánimo. Un aspecto importante que debe explorarse son las ideas que el paciente o la familia tienen con respecto a la enfermedad y si hay pensamientos, ideas o intentos previos relacionados con suicidio, ya que en algunos pacientes con epilepsia intratable el porcentaje de intentos de suicidio, es mayor que en la población general. En caso de la coexistencia de depresión y epilepsia se recomienda, en lo posible, el uso de anticonvulsivos estabilizadores del ánimo como la carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina, entre otros. El tratamiento debe incluir psicoterapia y, en algunos casos antidepresivos, como es el caso de depresión mayor. El tiempo mínimo recomendado con antidepresivos para un episodio de depresión mayor que se presenta por primera vez es de 3 a 6 meses; si hay un segundo episodio, el tiempo es 6 a 12 meses.

Se recomienda no administrar algunos antidepresivos en pacientes con epilepsia, porque pueden facilitar las crisis; dentro de éstos se encuentran: maprotilina, clomipramina, amoxapina y bupropión (dosis mayores a 450 mg/día). Con el fin de evitar efectos secundarios indeseables, y por seguridad, los antidepresivos recomendados son los inhibidores de la recaptura de serotonina y los duales; éstos no son facilitadores de crisis, sino por el contrario son favorables para el paciente, observándose incluso en algunos casos disminución de las crisis epilépticas (Mayor, 2006). Otra de las razones por las que se recomienda este tipo de antidepresivos es por su utilidad en depresión atípica, como parece ocurrir en la mayor parte de los pacientes con epilepsia. En casos de depresión profunda y refractaria, la epilepsia no es una contraindicación para un tratamiento electroconvulsivo.

El entendimiento y atención médica de la depresión en pacientes con epilepsia se relacionan con una mejor calidad de vida, sentimiento de bienestar y, en muchos casos, un mejor control de las crisis (Gillham, 1990).

Psicosis

Aunque la psicosis no es una comorbilidad frecuente en pacientes con epilepsia, se puede manifestar; por ello, es importante reconocerla y tratarla. Es muy raro que la psicosis se presente en pacientes con epilepsias primarias generalizadas y con control adecuado de las crisis; cuando esto sucede es más común en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mal controlada y con más de 10 años de evolución.

En algunos pacientes, los síntomas psicóticos pueden presentarse durante la interrupción de algunos anticonvulsivos, en especial cuando esto se hace en forma abrupta. De manera similar, medicamentos como la carbamazepina, vigabatrina, levetiracetam, etosuximida, fenobarbital, primidona, entre otros, pueden producir un cuadro similar a la psicosis en pacientes susceptibles, (Burneo, 2005).

Existe una presentación rara de psicosis conocida como normalización forzada en pacientes que logran control de su epilepsia, luego de tener un periodo prolongado de crisis sin control.

En el caso de la psicosis, ésta puede ser: preictal, ictal, posictal o interictal. Las dos primeras formas de presentación son muy raras; siendo la más frecuente la interictal, que es la que ocurre en periodos libres de crisis. La psicosis posictal puede observarse hasta 72 h luego de una crisis epiléptica.

Los síntomas negativos no se presentan y son de fácil control con una remisión en pocas semanas.

Los pacientes tienen una buena respuesta a dosis bajas de antipsicóticos, aunque estos medicamentos están asociados a un incremento en el riesgo de crisis epilépticas en la población general de 0.5 a 1.2%, por lo que hay un riesgo adicional de crisis convulsivas (Burneo, 2005). Algunos antipsicóticos como la risperidona y el haloperidol tienen riesgo bajo de facilitar crisis, por lo que su empleo está recomendado; otros fármacos como la clorpromacina, clozapina y loxapina están contraindicados, porque aumentan el riesgo de crisis epilépticas.

Preguntas y respuestas en epilepsia

Aunque los niños con epilepsia están en mayor riesgo de accidente, la limitación en actividades no debe ser mayor. El tipo de crisis es muy importante para tomar medidas de precaución; en general, se recomienda que los pacientes tengan más cuidado durante los 2 a 3 meses posteriores al inicio del tratamiento antiepiléptico, y 2 a 3 meses después de suspender el fármaco. Los padres deben ser especialmente cuidadosos con el agua. Estos niños tienen mayor riesgo de ahogamiento. Un niño con epilepsia nunca deberá dejarse solo en una tina, ni en una piscina. Los niños mayores deberán ser instruidos en cuanto a que no pongan seguro en la puerta durante el baño. Debe prohibirse el buceo y otros deportes peligrosos. Niños

con crisis frecuentes deben tener mucho cuidado cuando montan bicicleta o ejercitan otros deportes que los ponen en riesgo.

Televisión y videojuegos

Rara vez, un niño presenta crisis convulsivas mirando televisión, utilizando video juegos o trabajando con la computadora. Sólo debe restringirse el uso de éstos, si hay una relación directa entre la crisis y la exposición a uno de estos equipos. Los padres erróneamente atribuyen una crisis a la televisión o la computadora, aun cuando ocurra la convulsión un tiempo después de la exposición. Es importante aclarar a los padres que si la crisis es generada por uno de estos aparatos electrónicos, ésta ocurrirá en el momento de la exposición. El paciente que presenta este tipo de convulsión, por lo general tiene un EEG que es fotosensible.

El colegio

Los niños con epilepsia están en riesgo de presentar problemas del comportamiento y cognitivos. Los coeficientes intelectuales tienden a ser menores y un 10 a 33% requieren una educación especial. Los niños con epilepsia tienen de 2 a 4 veces más riesgo de presentar problemas psiquiátricos que la población control.

Herencia

Una pregunta frecuente es si la epilepsia es hereditaria. Como se mencionó a lo largo de todo este capítulo, hay dos formas de epilepsia: la sintomática y la idiopática. Los riesgos de heredar una epilepsia sintomática son bajos. Los pacientes con epilepsia idiopática tienden a heredar esta enfermedad 2 a 3 veces más que la población normal.

Conducir vehículo de motor

Para poder manejar generalmente se requiere estar libre de crisis por lo menos por 3 a 12 meses, recibiendo medicamentos.

REFERENCIAS

- Abou-Khalil B: An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: The Wada test and the newer noninvasive alternatives. *Epilepsia* 2007;48:442-455.
- Abou Khaled KJ, Hirsh LJ: Updates in the management of seizures and status epilepticus in Critically Ill patients *Neurol Clin* 2008;26:385-408.
- Arzimanoglou A, Guerini R, Aicardi J: *Aicardi's epilepsy in children*. 3th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2004.
- Awad IA, Rosenfield J *et al.*: Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping resection strategies and seizure outcome. *Epilepsia* 1991;32:179-186.
- Barcs G, Walker EB, Elger CE *et al.*: Oxcarbazepine placebo controlled, dose ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:1597-1607.
- Beghi E, Perucca E: The management of epilepsy in the 1990s. *Drugs* 1995;49(5):680-694.
- Beghi E, Leone M, Solari A: Mortality in patients with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 11):40-42.
- Ben-Menachem E: Vagus Nerve Stimulator for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology* 2002;1:447-482.
- Ben-Menachem E, Dulac O, Chiron C: Vigabatrin. En: Engel J, Pedley T: (ed.) *Epilepsy a Comprehensive Text Book*. Lippincott Williams and Wilkins 2008;1683-1693.
- Berg AT, Shinnar S: The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965-972.
- Bergey GK: Initial treatment of epilepsy special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63 (Suppl 4): S40-S48.
- Bharucha AC, Jallon P, Beghi E, Campostrini R, Zorzetto S, Mounkoro PP: Mortality of epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11): 28-32.
- Bortz JJ: Neuropsychiatric and Memory Issues in Epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2003;78:781-787.

- Bradley W, Randolph S:** MRI evaluation of seizures. *Radiology* 2000;214:651-656.
- Brodie MJ:** Diagnosis and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (Suppl 181): 36-39.
- Brodie MJ, Kwan P:** Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005;331:1317-1322.
- Bronen RA, Fulbright RK et al.:** MR characteristics of neoplasms and vascular malformation associated with epilepsy. *Mag Reson Imaging* 1995;13:1153-1162.
- Bronen RA, Fulbright RK et al.:** Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology* 1996;207:97-105.
- Bronen R, Spencer D et al.:** Cerebrospinal fluid cleft with cortical dimple: MRI imaging Marker for cortical Dysgenesis. *Radiology* 2000;214:657-663.
- Bronen RA, Gupta V et al.:** Epilepsy. En: Atlas S, (Ed.). *MRI of brain and spine*. New York: Lippincott Williams Wilkins, 2002:415-55.
- Burneo JG, Mayor LC, Quijano CA:** Psiquiatra y epilepsia. *Rev. de Neuro-psiquiat* 2005;68(1-2):83-92.
- Capizzano A, Vermathen P et al.:** Multisection Proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1359-1368.
- Bradley W, Randolph S:** MRI evaluation of seizures. *Radiology* 2000;214:651-656.
- Casazza M, Avanzini G, Ferroli P, Villani F, Broggi G:** Vagal nerve stimulation: Relationship between outcome and electroclinical seizure pattern. *Seizure* 2006;15:198-207.
- Cascino GD, Jack CR Jr et al.:** MRI in the resurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathological correlation and prognostic importance. *Epilepsy Res* 1992;11:51-59.
- Cendes F, Caramanos Z et al.:** Proton Magnetic resonance spectroscopy imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:737-746.
- Choi DW:** Glutamate neurotoxicity in cortical cell is calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985;58:293-297.
- Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E et al.:** New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:590-600.
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD:** Remission of epilepsy: Results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346:140-144.
- Congdon PJ et al.:** Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia* 1980;21:97-102.
- Dam M, Ekberg R et al.:** A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy* 1989; 3:70-76.
- Dean JC, Penry JK:** Seizure freedom after discontinuance of antiepileptic drugs. *Epilepsy* 1992;33 (Suppl 3):69.
- Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ:** Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116-119.
- Delgado EA, Janz D:** Consensus guidelines: preconception, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992;42(S5):149-160.
- Devinsky O, Sanchez-Villasenor F, Vasquez B et al.:** Clinical profile of patients with epileptic and non-epileptic seizures. *Neurology* 1996;1530-1533.
- Devinsky O:** Nonepileptogenic psychogenic seizures: quagmires of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1999;39:458-462.
- Dichter M:** *Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. Advances in neurology, vol. 76.* Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1998.
- Dichter M, Brodie M:** New antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 1996; 334:1583-1590.
- Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL et al.:** Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57:2259-2264.
- Dreifuss F, Rosman P et al.:** A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *New Engl J Med* 1998;338:1869-1875.
- Dulac O:** Epilepsy syndromes in infancy and childhood: recent advances. *Epilepsia* 1995;36 (S1):S51-S57.
- Duncan JS:** Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-377.
- Engel J:** Causes of human epilepsy. En: Engel J "*Seizures and epilepsy*". 8th. ed Philadelphia FA Davis, 1989:112-134.
- Engel J:** Epilepsy surgery. *Current opinion in neurology* 1994; 7:140-147.
- Engel J:** Surgery for seizures. *New Engl J Med* 1996;334:647-651.
- Engel J, Pedley TA:** Introduction: What is epilepsy? En: Engel J, Pedley T (ed.) "*Epilepsy. A Comprehensive textbook*". Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1-7.
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D et al.:** Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurosurgical Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-547.
- Faught E, Ayala R, Montouris GG et al.:** Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2000;57:1774-1779.
- First Seizure Trial Group:** Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. (FIRST Group) *Neurology* 1993;43(3):478-483.
- Fisher R, Stein A et al.:** Epilepsy for the Neuroradiologist. *Am J Neuroradiol* 1997; 8:851-863.
- Foldvary N:** Focal Epilepsy and surgical evaluation. En: Levin KH, Luder HO. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:481-496.
- Forsgren L, Hausser WA, Olafsson E, Sanders JWAS, Sillinpa M, Tompson T:** Mortality of epilepsy in developed countries. *Epilepsia* 2005;45(Suppl 11):18-27.
- Fountain NB, Lothman EW:** Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(4):326-343.
- French JA:** The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Intern Med* 1994;10:411-422.
- French JA, Kugler AR, Robbins JL et al.:** Dose response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631-1637.
- French JA, Kanner AM, Bautista J et al.:** Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62: 1252-1260.
- French JA, Kanner AM, Bautista J et al.:** Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the American epilepsy society. *Neurology* 200;62:1252-1260.

- French JA:** Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 1):3-7.
- French J, Smith M, Faught E et al.:** Practice Advisory: The use of Felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. www.neurology.org at AAN on February 27, 2006.
- French JA, Pedley TA:** Initial Management of Epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359:166-176.
- Gaillard WD., Zeffiro T et al.:** Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow in 18F-2-deoxyglucose and 150 water positron emission tomography study. *Epilepsia* 1996;37:515-521.
- Gastaut H et al.:** Treatment of status epilepticus with a new benzodiazepine more active than diazepam. *Epilepsia* 1971;12:197-214.
- Geier S, Bancaud J et al.:** The seizures of frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;27:951-958.
- Genton P, Sadzot B, Fejerman N et al.:** Levetiracetam in a broad population of patients with refractory epilepsy: interim results of the international SKATE trial. *Acta Neurol Scand* 2006;113:387-394.
- Gillham RA:** Refractory epilepsy: an evaluation of psychological methods in outpatient management. *Epilepsia* 1990;31:427-432.
- Glauer T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al.:** ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drugs efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-1120.
- Gonzalez-Martinez JA, Gupta A, Kotagal P et al.:** Hemipherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005;46:1518-1525.
- Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U:** Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;8:411-417.
- Grunewald R, et al.:** Juvenil myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50:594-598.
- Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR:** Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980;21(4):399-412. No abstract available.
- Hauser WA:** Status epilepticus: epidemiology considerations. *Neurology* 1990;40(2):9-12.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT:** Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32(4):429-445.
- Hauser WA, Kurland LT:** The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16:1-66.
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB:** Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-157.
- Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL:** The ketogenic diet: a 3-6 year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001;108:898-905.
- Henry TR, Babb TL et al.:** Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994;36:925-927.
- Hiyoshi T, Yagi K:** Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 9):31-35.
- Ho SS, Berkovic SF et al.:** Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995;37:738-745.
- Holmes G:** Epilepsy surgery in children: when, why, and how. *Neurology* 2002;58 (Suppl 7):S13-20.
- House PA, Kim JH, Lanerolle ND, Barbaro NM:** Radiosurgery in epilepsy-pathological considerations. *Prog Neurol Surg* 2007;20:279-288.
- Jack CR, Sharbrough FW et al.:** Temporal lobe seizure: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423-429.
- Jackson GD, Berkovic SF et al.:** Hippocampal sclerosis can be readily detected by magnetic resonance magnetic. *Neurology* 1990;40:1869-1875.
- Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D:** Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9476):2007-2013.
- Jutila L, Aarne Y et al.:** MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug refractory temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1490-1501.
- Kanner AM:** Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:S11-S19.
- King MA, Newton MR et al.:** Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-1011.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW:** MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5(4): 317-322.
- Kumar A, Bleck TP:** Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20: 483-488.
- Kwan P, Brodie MJ:** Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
- Kwan P, Brodie MJ:** Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:224-235.
- Lance JW, Adams RD:** The syndrome of intention or action Myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963;86:111-136.
- Leppik I:** Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia* 1994;35 (S4):S29-S40.
- Leppik I:** *Status epilepticus: treatment of epilepsy principles and practice*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993;678-685.
- Levy R, Cooper P:** Ketogenic diet for epilepsy (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Signe 4. Chichester; UK: John Wiley & Sons, 2003.
- Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, Chang HW, Su YC, Wu T:** Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48:342-347.
- Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW:** Syncope in an elderly institutionalized population. Prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med* 1985;55:45-55.
- Locksmith G, Duff P:** Preventing neural tube defects: the importance of preconceptional folic acid. *Obstetrics and gynecology* 1998;91:1027-1033.
- Loiseau J, Picot MC, Loiseau P:** Short-term mortality after a first epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia* 1999;40(10):1388-1392.
- Lowenstein DH, Alldredge BK:** Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980's. *Neurology* 1993;43:483-488.
- Lowenstein DH, Lowenstein BK:** Status Epilepticus. *N Engl J Med* 1998;970-976.
- Luders H, Hoppe M:** Hypermotor seizures. In: Luders HO, Noachtar S. *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;439-448.

- Macdonald GJ:** Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Current opinion in Neurology* 1997;10:121-128.
- McDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD:** Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48:833-841.
- McClelland S III, Maxwell RE:** Hemispherectomy for intractable epilepsy in adults: The first reported series. *Ann Neurol* 2007;61:372-376.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al.:** The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369: 1016-1026.
- Medina MT, Susuki T, Alonso ME et al.:** Novel mutation in Myoclonin 1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70:2137-2144.
- Mayor LC, Burneo J, Tobón A, Quiñónez J:** Esclerosis mesial temporal: clínica, estudios paraclínicos y cirugía. *Acta Neurológica Colombiana* 2003;19:15-23.
- Mayor LC:** Evaluación neurológica y monitoria del paciente para cirugía de epilepsia. En: Niño de Mejía MC, Ferrez LE. *Enfoque perioperatorio en el paciente neurológico*. Bogotá: Editorial Distribuna, 2005:221-235.
- Mayor LC, Dávila J, Quijano CA:** Depresión y epilepsia. *Acta Neurológica Colombiana* 2006; 22:278-282.
- Messenheimer J:** Lamotrigine. *Epilepsia* 1995;26 (S12):S87-S94.
- Miller LC, Drislane FW:** Treatment strategies after a single seizure: rationale for immediate versus deferred treatment. *CNS Drugs* 2007;21(2):89-99.
- Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F:** Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997;49(4):991-998.
- Morrell M:** The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia* 1996;37(S6):S34-S44.
- Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O:** Current treatment of epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 3): S2-S11.
- Ney GC, Zimmerman C, Schaul N:** Psychogenic status epilepticus induced by a provocative technique. *Neurology* 1996;46:546-547.
- O'Brien DF, Basu S, Williams DH, May PL:** Anatomical hemispherectomy for intractable seizures: excellent seizure control, low morbidity and no superficial cerebral hemosiderosis. *Childs Nerv Syst* 2006;22:489-498.
- O'Brien TJ, So EL et al.:** Substraction SPECT co-registered to MRI improves postictal localization of seizure foci. *Neurology* 1999;52:137-146.
- O'Brien TJ, So EL et al.:** Substraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50: 445-454.
- Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G:** Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 1998;39(1):89-92.
- Paeschen WV:** Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimag Clin N Am* 2004;14:373-400.
- Palmini A, Andermann F, Oliver A et al.:** Focal neuronal migrational disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991;30:750-757.
- Palmini A, Andermann F et al.:** Occipitotemporal epilepsies: evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. *Epilepsia* 1993; 34 (1):84-96.
- Panayiotopoulos C:** Vigabatrin aggravates absences and absence status. *Neurology* 1997;49:1467.
- Peacock WJ:** Hemispherectomy for the treatment of intractable seizures in childhood. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:549-556.
- Pearce JMS:** A note on gelastic seizures. *Eur Neurol* 2004;52: 172-174.
- Pellock J:** Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994;35(S1):S11-S18.
- Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T, Tahan R:** Juvenile Myoclonic Epilepsy: factor of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32:672-676.
- Perucca E:** Pharmacoresistance: how should it be defined?. *CNS Drugs* 1998;10:171-179.
- Perucca E, French J, Bialer M:** Development of new anti-epileptic drugs: challenge, incentives and recent advances. *The Lancet Neurology* 2007;6:793-804.
- Perucca E:** The management of Refractory Idiopathic Epilepsies. *Epilepsia* 2001;42 (Suppl. 3):31-35.
- Peters CAN, Pohlmann-EB:** Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus -experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005;14:164-169.
- Pisani F, Oteri G, Russo MF:** The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures:evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141-1146.
- Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL et al.:** Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariable study. *Neurology* 1998;51:465-471.
- Ramsay E:** Advances in the pharmacotherapy of epilepsy. *Epilepsy* 1993;34(S5):S9-S16.
- Resor R, Resor L:** The neuropharmacology of juvenile myoclonic epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 1990;3: 464-491.
- Rydenhag B, Silander HC:** Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy surgery Register. *Neurosurgery* 2001;49:51-56.
- Samren E, Van Duijn C et al.:** Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of mayor congenital malformations: A joint european prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9): 981-990.
- Sanchez-Alvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercade-Cerda JM, Casado-Chocan JL, Moreno-Alegre V, Rulfo-Campos M et al.:** Guía Terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: Principios Generales de la politerapia antiépiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2005;40:743-750.
- Schiemann J:** Epilepsia y síndromes convulsivos. En: Toro J, Vallejo E. *Tratado de neurología clínica*. Santa Fe de Bogotá: Lerner, 1994: 275-315.
- Schmidt D, Losher W:** Drug resistance in epilepsy: Putative Neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46:858-877.
- Scott RA, LhatooSD, Sander JW:** The treatment of epilepsy in the developing countries: where do we go from here ? *Bull World Health Organ* 2001;79:344-351.
- Semah F, Picot MC, Adam C:** Is the underline cause pf epilepsy a major prognosis factor for recurrency?. *Neurology* 1998;51;1256-1262.

- Sheldon R, Rose S, Ritchie D *et al.***: Historical criteria that distinguish syncope from seizure v. *J Am Coll Cardiol* 2002;46:142-148.
- Simon RP**: Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 1985;26(SI): S58-S66.
- So EL**: Integration of EEG, MRI and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 3):S48-54.
- Spencer S**: The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:S72-S89.
- Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society: *Neurology* 2004;62:1261-1273.
- Talwar D, Rask C, Torres F**: Clinical manifestations in children with occipital spike-wave paroxysms. *Epilepsia* 1992; 33(4):667-674.
- Tellez-Zenteno JF, Dhar F, Wiebe S**: Long Term Seizure outcomes following epilepsy surgery: a systemic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-1198.
- Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S**: Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006;66:1490-1494.
- Thapar A, Roland M, Harold G**: Do depression symptoms predict seizures frequency - or vice versa? *Journal of Psychosomatic Research* 2005;59:269-274.
- Theodore WH, Fisher RS**: Brain stimulation for epilepsy. *The Lancet Neurology* 2004;3:111-118.
- Treiman D, Meyers P *et al.***: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;339:792-798.
- Velis D, Plouin P, Gotman J, Lopes da Silva F** and the members of the ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. ILAE Commission Report-Recommendations Regarding the Requirements and Applications for Longterm Recording in Epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:379-384.
- Walker M *et al.***: Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia* 1995;36(12):1233-1236.
- Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, Ramsay RE, Morton L, Pellock JM**: Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004;63: 1507-1508.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP *et al.***: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345:311-318.
- Wilder, B**: Management of epilepsy. Consensus conference of current clinical practice. *Neurology* 1998;51(4):528-533.
- Williamson P, Thadani M**: Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizures spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurology* 1992; 31:3-13.
- Williamson PD, Boon P *et al.***: Parietal lobe epilepsy: diagnostic considerations and results of surgery. *Ann Neurol* 1992;31:193-201.
- Willie E, Luders H**: *The treatment of epilepsy principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:359-368.

Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central

María Isabel Medina, Erick Sánchez Pérez,
Jorge Santiago Daza Barriga, Manuel Yepes Sanz,
Aristides Duque Samper, Angélica Roncallo del Portillo,
Daniel Vela-Duarte

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son causa muy frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente neurológico. Aunque los avances recientes en biología molecular y microbiología han llevado a un mejor entendimiento de estas enfermedades y al desarrollo de formas de tratamiento más efectivas, el uso inapropiado de antibióticos y la aparición de nuevos agentes patógenos han originado un aumento significativo en el número de pacientes resistentes a las terapéuticas convencionales. Además, un grupo considerable de personas presenta infecciones nosocomiales del SNC luego de procedimientos neuroquirúrgicos, traumatismo craneocefálico y del uso de técnicas de monitoreo invasivas en la unidad de cuidado intensivo neurológica.

El pronóstico del paciente con una enfermedad infecciosa del SNC depende en gran medida de un diagnóstico y tratamiento rápidos y adecuados. Desafortunadamente, un retraso en la obtención y ejecución de éstos puede llevar al paciente a la muerte o a manifestar secuelas como hidrocefalia, síndromes convulsivos, problemas neurológicos focales permanentes, pérdida auditiva neurosensorial, déficit cognitivo y alteraciones de la personalidad, entre otras. En consecuencia, es de suma importancia que no sólo el neurólogo clínico, sino también el médico general y aquellos con otras especialidades, conozcan las bases fundamentales del diagnóstico y tratamiento del paciente con una enfermedad infecciosa del SNC. De acuerdo a lo anterior, en este capítulo se estudian los aspectos más importantes del tratamiento de estos pacientes, con énfasis especial en el procedimiento diagnóstico y aproximación terapéutica recomendados en cada caso. El estudio de las complicaciones neurológicas del paciente con infección por VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida se expone en un capítulo de este libro especialmente dedicado al tema.

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS

BASES ANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS

Con gran frecuencia, la vía de entrada de las bacterias es el epitelio de la nasofaringe, donde secretan proteasas que inhiben el efecto protector de la IgA epitelial, lo cual permite su acceso al espacio intravascular. En la sangre, la interacción entre los polisacáridos capsulares de la bacteria y los factores reguladores del complemento permite a la bacteria atravesar la barrera hematoencefálica y, de este modo, llegar al líquido cefalorraquídeo (LCR) y al tejido nervioso, donde una concentración relativamente baja de inmunoglobulinas y un sistema débil de defensa mediada por el complemento permiten que estas bacterias se repliquen rápidamente (Mace, 2008).

Las manifestaciones clínicas observadas en estos pacientes son el efecto combinado de la acción de las toxinas bacterianas y de la respuesta inflamatoria del huésped. Así, se estima que la muerte neuronal asociada con la infección por *Streptococcus pneumoniae* se debe no solamente a la acción de toxinas bacterianas, sino también al efecto de moléculas inflamatorias tales como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor- α*), los cuales promueven la migración de neutrófilos hacia el SNC. La infiltración de leucocitos en el tejido nervioso, particularmente polimorfonucleares, resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias que llevan a un aumento adicional en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, al desarrollo de edema cerebral y a la muerte neuronal.

Aunque los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de las enfermedades infecciosas del SNC, también son importantes los cambios en la estructura y función de la barrera LCR-sangre, ubicada en los plexos coroideos, en los cuales, en contraste con la barrera hematoencefálica, la capa endotelial es fenestrada, lo que permite un acceso más fácil de las bacterias al tejido nervioso.

MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis bacteriana o piogénica es una inflamación aguda de las meninges secundaria a una infección bacteriana que, como se analizó antes, en el paciente inmunocompetente se asocia con una respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos (figuras 10-1 y 10-2).

Epidemiología

La meningitis bacteriana constituye una urgencia neurológica con una tasa de mortalidad y morbilidad que en algunas series alcanza el 25 y 60%, respectivamente (Tunkel, 2000). La incidencia anual de meningitis bacteriana en EUA es de 2 a 10 casos/100 000 habitantes. No obstante, las tasas de ataque varían con la edad, siendo mayores en el paciente pediátrico. De acuerdo a lo anterior, la tasa de afección en neonatos es de 400/100 000, en comparación con 20/100 000 en niños menores de dos años y de 1 a 2/100 000 en adultos (Mace, 2008).

Agentes causales

El uso de vacunas contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* ha originado un cambio importante en la epidemiología de esta enfermedad en el mundo (cuadro 10-1). Así, desde la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, la causa más común de

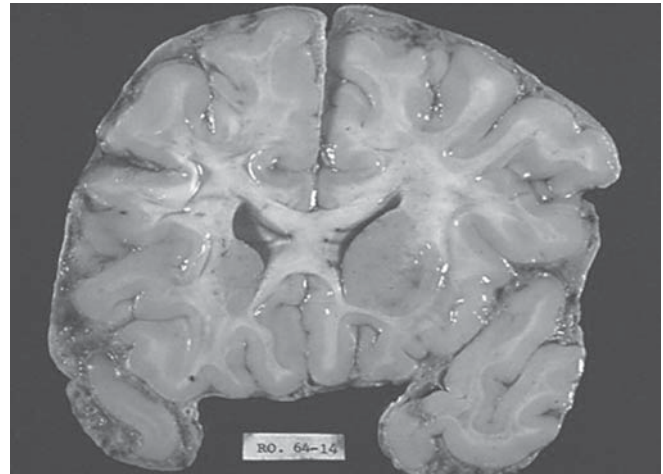


Figura 10-2. Meningitis bacteriana. Corte coronal del cerebro de un paciente con meningitis bacteriana. Obsérvese la presencia de marcado engrosamiento meníngeo. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

meningitis es *S. pneumoniae* (47%), seguido por *N. meningitidis* (25%), el estreptococo del grupo B (12%) y *Listeria monocytogenes* (8%; Schuchat *et al.*, 1997). Igualmente, el uso de la vacuna contra el neumococo ha disminuido la incidencia de enfermedad por *S. pneumoniae* en más de un 90% (Black *et al.*, 2007; Black *et al.*, 2004; Black, 2008). Sin embargo, *S. pneumoniae* es la causa más usual de meningitis bacteriana en adultos entre los 19 a 59 años de edad y en aquellos mayores de 60 años, al igual que en niños de entre 1 y 23 meses de edad (Schuchat *et al.*, 1997). En los últimos 10 años se ha identificado a *Listeria monocytogenes* como una causa frecuente de meningitis bacteriana en personas inmunosuprimidas y en adultos mayores. Otras causas menos comunes de meningitis son *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y

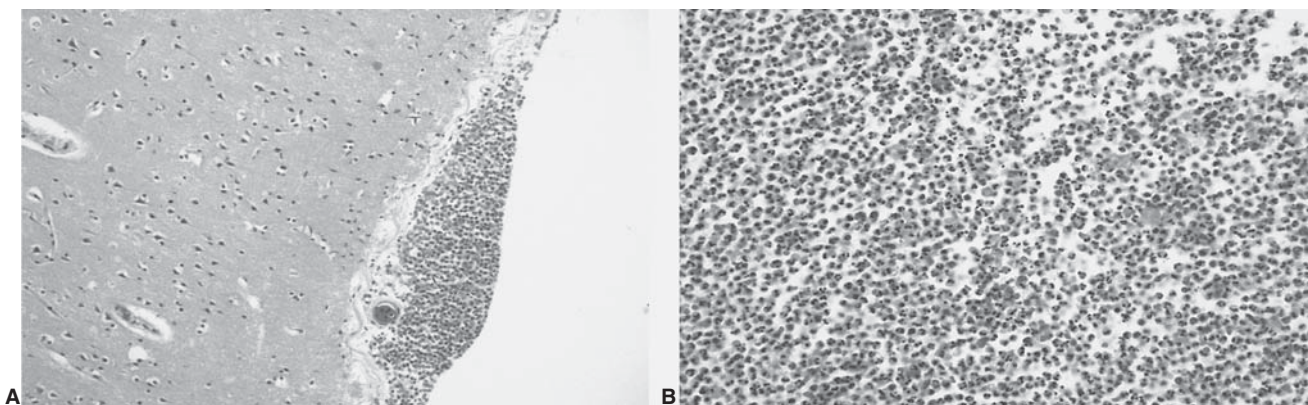


Figura 10-1. Meningitis bacteriana. Estudio de anatomía patológica de un paciente con diagnóstico de meningitis bacteriana. Obsérvese la presencia de infiltrado inflamatorio neutrofilico con congestión y engrosamiento de las meninges. **B** es una magnificación del infiltrado inflamatorio en **A**. Cortesía: Drs. Fernando Velandia, Carlos Saavedra e Iván Mojica, Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Cuadro 10-1. Causas más frecuentes de meningitis, según la edad

Localización	Grupo de edad	Microorganismo probable
Meningitis adquirida en la comunidad	Neonatos	<i>Streptococcus</i> grupo B; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>L. monocytogenes</i>
	Lactantes	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>Streptococcus</i> grupo B; <i>N. meningitidis</i> ; <i>H. influenzae</i>
	2 a 18 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N. meningitidis</i> ; <i>H. influenzae</i>
	19 a 59 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>Neisseria meningitidis</i> ; <i>H. influenzae</i>
	60 años o más	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>L. monocytogenes</i>
Intrahospitalaria o secundaria a traumatismo	Cualquier edad	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>E. coli</i>

Pseudomonas aeruginosa. Otro aspecto importante de la epidemiología de la meningitis bacteriana se relaciona con la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a otros antibióticos betalactámicos por alteraciones de la unión del antibiótico a proteínas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana (Tunkel y Scheld, 2002b).

En la epidemiología de la meningitis bacteriana desempeñan también un papel importante factores propios del microorganismo y del huésped. De esta manera, se sabe que sólo ciertas cepas causan infección del sistema nervioso central. Por ejemplo, de los 13 serotipos de *N. meningitidis*, el grupo C origina la mayor parte de los casos (Brooks *et al.*, 2006; Rosenstein *et al.*, 2001); lo mismo ocurre con los 84 serotipos de *S. pneumoniae*, de los cuales sólo cinco causan la enfermedad grave (Aronin *et al.*, 1998; Hasbun *et al.*, 2001; McMillan *et al.*, 2001; Quagliarello y Scheld, 1997).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de meningitis bacteriana pueden agruparse en cuatro categorías: edad, factores demográficos y socioeconómicos, exposición a patógenos, e inmunosupresión. Entre los factores demográficos más importantes se encuentran sexo masculino, afroamericanos, bajo estado socioeconómico y congestión humana, por ejemplo en cuarteles militares y en colegios. La meningitis bacteriana también es más frecuente en pacientes en los extremos de la vida (mayores de 60 años y menores de cinco años de edad). De éstos, merecen una consideración especial el neonato, el adulto mayor y el paciente inmunosuprimido.

Meningitis en el neonato

Las causas más usuales de meningitis en el neonato (menor de un mes de edad) son las mismas de sepsis del recién nacido: estreptococo hemolítico del grupo beta,

bacterias entéricas gramnegativas y *L. monocytogenes*, seguidas en las primeras semanas de vida por un aumento en la incidencia de infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. El mecanismo más aceptado para el desarrollo de la meningitis neonatal es la infección materno-fetal, ya sea por inoculación directa durante el nacimiento o por traspaso hematógeno transplacentario. Los factores de riesgo más conocidos para meningitis neonatal son premadurez, bajo peso al nacer, rotura prolongada de membranas, infecciones maternas del aparato genitourinario, corioamnionitis y endometritis. Entre los factores que explican la alta incidencia de meningitis en el neonato se encuentran una disminución en la habilidad quimotáctica y adhesiva de los polimorfonucleares, así como inmadurez de la vía alterna del complemento. Debe recordarse que los recién nacidos reciben una carga limitada de inmunoglobulinas (IgG) a través de la placenta, con una concentración mínima de anticuerpos contra bacterias gramnegativas y ausencia de IgM (Berman y Banker, 1966).

Meningitis en el paciente geriátrico

Entre los factores que predisponen al paciente geriátrico para presentar meningitis se encuentra la presencia de enfermedades crónicas, el uso de múltiples fármacos, el deterioro en la función del sistema inmunitario asociado con la edad y el uso de catéteres. Además, un número cada vez mayor de pacientes de edad avanzada presenta infecciones por bacterias resistentes a las formas tradicionales de tratamiento, como *S. aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus* resistente a la vancomicina. Es importante recordar que el paciente geriátrico con meningitis puede manifestar un cuadro neurológico distinto al observado en pacientes más jóvenes. Así, muchas de estas personas no presentan signos de irritación meníngea; en cambio, se manifiestan con alteraciones en la función cognitiva, convulsiones, déficits neurológicos focales o hidrocefalia. En muchos casos, estos pacientes no tienen fiebre ni otras manifestaciones sistémicas comunes observadas en pacientes más jóvenes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el paciente anciano normal puede presentar rigidez de nuca o signos de Kernig y Brudzinski, debido a enfermedad espinal cervical y no a infección de las meninges. Todo lo anterior origina, al igual que en el neonato, un diagnóstico tardío y una mortalidad alta en estos pacientes.

Meningitis en el paciente inmunosuprimido

Hay una relación clara entre inmunosupresión y el riesgo de desarrollar meningitis, especialmente en paciente con diabetes, alcoholismo, enfermedad hepática, esplenectomía, padecimientos hematológicos (p. ej., enfermedad de células falciformes y talasemia mayor), neoplasias, deficiencias del complemento o de inmunoglobulinas, infección por VIH, y uso de terapéutica inmunosupresora.

Otras causas de meningitis en el adulto

Los principales factores de riesgo para meningitis bacteriana en el adulto son alcoholismo, cirrosis hepática, enfermedades inmunitarias con deficiencia de anticuerpos

y complemento que facilitan infecciones por microorganismos encapsulados como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*, defectos de la inmunidad mediada por células que pueden llevar a infecciones por patógenos intracelulares como *Listeria monocytogenes*, deficiencia de neutrófilos que promueven la infección por gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*, y compromiso de las barreras neuroanatómicas por fistulas de LCR, derivaciones y traumatismos o neurocirugía, que hacen susceptible al paciente a la infección bacteriana.

Deben citarse también las infecciones parameningeas como sinusitis, otitis y empiema epidural o subdural, así como otras alteraciones extraneurales, en particular infecciones pulmonares, gastrointestinales o urinarias que pueden ser el origen de la infección. En algunos casos, alteraciones linfoproliferativas y hematológicas por estados de inmunosupresión, o ciertas enfermedades como anemia de células falciformes, talasemia mayor o trastornos posradiación pueden promover infecciones por microorganismos encapsulados. Los pacientes sometidos a neurocirugía para colocación de catéteres para derivaciones, al igual que aquellos con traumatismo reciente, sepsis o endocarditis, son susceptibles a adquirir meningitis por *S. aureus* o ciertas cepas de *Klebsiella*, *E. coli* y *Pseudomonas* (Pfausler *et al.*, 2003). Asimismo, los enfermos que requieren ventilación controlada con respirador tienen riesgo de adquirir infecciones por especies de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* o *Flavobacterium*.

Ciertos pacientes en quienes hay probabilidad de contaminación del LCR, como ocurre en los quistes pilonidales o infestación por *Strongyloides stercoralis*, tienen mayor posibilidad de desarrollar meningitis por *E. coli*. En algunos casos el organismo puede sospecharse por la naturaleza de la terapéutica antimicrobiana previa. Ciertos antibióticos orales de amplio espectro, como la ciprofloxacina o cefixima, pueden predisponer al desarrollo de meningitis bacteriana, aparentemente por erradicar la flora nasofaríngea normal e inducir el crecimiento de bacterias que causan meningitis, especialmente *S. pneumoniae* (Black *et al.*, 2007; Black *et al.*, 2004; Black, 2008). Casos de meningitis por *Neisseria meningitidis* pueden ocurrir en epidemias, y son las autoridades de salud las encargadas de la vigilancia epidemiológica. De manera similar, casos de meningitis causadas por *Listeria monocytogenes* pueden ocurrir por la ingesta de comida cruda, descompuesta o productos no pasteurizados.

Manifestaciones clínicas

El curso clínico del paciente con meningitis puede ser insidioso (90% de los casos) o fulminante (10%). Desafortunadamente, en un número importante de pacientes el diagnóstico inicial es sinusitis, otitis o infecciones de las vías respiratorias superiores, lo que requiere de tratamiento con antibióticos; esto origina un cuadro de meningitis parcialmente tratada, a menudo difícil de reconocer.

Entre los signos y síntomas del paciente con meningitis se encuentran fiebre, cefalea, rigidez de nuca, confusión,

disminución del nivel de conciencia, malestar, convulsiones y fiebre. Como se analizó anteriormente, los neonatos, los sujetos de edad avanzada y las personas inmunodeficientes con frecuencia presentan manifestaciones inespecíficas, sin fiebre, que pueden resultar en un retraso en el inicio del tratamiento. A lo anterior, también debe añadirse el uso inapropiado de antibióticos, que incluso en el paciente adulto joven puede transformar el cuadro clínico. La triada clásica de meningitis (fiebre, rigidez nuchal y cambios en el nivel de conciencia) se observa solamente en 45% de los adultos jóvenes con meningitis adquirida en la comunidad, en tanto que 90% presenta al menos dos de ellos (van de *et al.*, 2004). Algunos datos de la exploración clínica pueden aportar valiosa orientación acerca del microorganismo causal de la infección (cuadro 10-2).

Las convulsiones son frecuentes en la presentación clínica de estos pacientes, sobre todo en niños en quienes pueden observarse hasta en una tercera parte de los casos, con mayor frecuencia en aquellos con meningitis causada por *S. pneumoniae* y a *H. influenzae* (Kaplan, 1999). Lesiones petequiales y púrpura se observan en algunos pacientes con meningitis bacteriana, en especial la causada por meningococo.

Como se mencionó antes, los signos y síntomas de meningitis en niños pueden ser muy leves, siendo los más comunes irritabilidad, letargo, disminución de apetito, fiebre, convulsiones, apnea, eritema y la presencia de una fontanela prominente. Estos pacientes pueden estar hipotérmicos o incluso con una temperatura normal, sin rigidez de nuca. De igual manera, en el paciente geriátrico la presentación puede ser sutil y, con mucha frecuencia, la única manifestación es un cambio del estado mental con confusión. En el cuadro 10-3 se resumen los principales factores de mal pronóstico en pacientes con meningitis.

Diagnóstico

El diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en la combinación de la identificación de los signos/síntomas antes descritos, el análisis de LCR y estudios neurorradiológicos.

Estudios de LCR

El análisis del LCR es esencial para el diagnóstico y tratamiento del paciente con meningitis. En la mayoría de los pacientes se puede realizar una punción lumbar para

Cuadro 10-2. Asociación entre algunos hallazgos en la exploración física y el agente causal de la meningitis

Signo físico	Microorganismo probable
Otitis media	<i>S. pneumoniae</i>
Seno dérmico	<i>E. coli</i>
Petequias	<i>N. meningitidis</i> ; <i>H. influenzae</i>
Gangrena	<i>P. aeruginosa</i> ; <i>Candida spp.</i> ; bacilos gramnegativos

Cuadro 10-3. Factores de mal pronóstico en el paciente con meningitis

- Edad avanzada
- Presencia de infecciones parameningeas
- Baja puntuación en la escala de Glasgow al ingreso
- Taquicardia
- Hemocultivo positivo
- Velocidad de eritrosedimentación elevada
- Trombocitopenia
- Recuento bajo de leucocitos en el LCR

extraer LCR sin la necesidad de estudios neurorradiológicos previos. Aunque en algunos enfermos con hipertensión intracraneal una punción lumbar puede resultar en hernia cerebral y muerte, también debe de tenerse en cuenta que la demora en el inicio del tratamiento, aun por pocas horas, está asociada a resultados adversos en pacientes con meningitis bacteriana (Aronin *et al.*, 1998; McMillan *et al.*, 2001). Teniendo en cuenta todo lo anterior, en personas con riesgo de presentar una hernia cerebral secundaria a una punción lumbar (cuadro 10-4), se recomienda el comienzo de antibioticoterapia, seguida de una tomografía cerebral y de una punción lumbar si no se encuentran signos radiográficos que sugieran la posibilidad de una hernia cerebral.

En general, la meningitis bacteriana produce pleocitosis de predominio polimorfonuclear con disminución de la concentración de glucosa y aumento de las proteínas. En más de 90% de los casos la pleocitosis es alta, con un recuento diferencial típico de predominio polimorfonuclear. El 90% de los pacientes tiene recuentos celulares mayores de 100 leucocitos, y cerca de 60% tiene más de 1 000 células (cuadro 10-5). Debe recordarse que en algunos pacientes el análisis de LCR no demuestra los resultados clásicos de meningitis bacteriana. En estos casos deben de tenerse en cuenta tres posibilidades: 1) que el paciente haya recibido antibióticos previamente, en cuyo caso el diagnóstico corresponde a una meningitis parcialmente tratada; 2) que la punción lumbar se haya practicado en etapa muy temprana o muy tardía en el curso de la enfermedad, y 3) que el paciente sea incapaz de desarrollar una respuesta inflamatoria, como en el caso de personas inmunosuprimidas. En estos casos, si se tiene la sospecha clínica, el paciente debe de tratarse con el antibiótico adecuado, aunque los hallazgos del LCR no sean los esperados.

Cuadro 10-4. Factores asociados con un mayor riesgo de hernia cerebral después de una punción lumbar en un paciente con cuadro clínico de meningitis

1. Antecedente de traumatismo craneoencefálico
2. Pacientes inmunosuprimidos
3. Convulsiones en los 7 días previos a la presentación
4. Alteración en el nivel de conciencia
5. Déficits neurológicos focales
6. Parálisis de la mirada o anomalías de los campos visuales
7. Incapacidad para obedecer órdenes o responder apropiadamente a preguntas sencillas
8. Antecedente de lesiones con efecto de masa, infecciones focales o eventos cerebrovasculares

La inmunoelectroforesis de LCR, la aglutinación de látex, y los estudios de coagulación pueden detectar antígenos bacterianos comunes en 70 a 100% de los pacientes. El cultivo requiere cerca de 48 h y es positivo en aproximadamente 80% de los casos de meningitis bacteriana no tratada. Los estudios de aglutinación de látex para bacterias, coagulación y contrainmunolectroforesis son rápidos, tienen altos porcentajes de sensibilidad para la detección de antígenos de *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, y se realizan casi en forma universal. La detección de antígenos es de gran ayuda en las meningitis tratadas de manera parcial, porque pueden permanecer positivos entre 1 y 10 días después de iniciarse la antibioticoterapia. La reacción en cadena de la polimerasa -PCR por sus siglas en inglés- para detectar el DNA bacteriano tiene una sensibilidad de 86 a 100% y una especificidad de 98% cuando se compara con los cultivos. La PCR confirma el diagnóstico antes que el cultivo, y puede ser de ayuda para tomar decisiones e iniciar o discontinuar antibióticos en particular en pacientes previamente tratados.

Estudios neurorradiológicos

En las fases tempranas de la meningitis, la tomografía axial computarizada puede ser normal. Sin embargo, con frecuencia se puede observar realce de las meninges, especialmente con la administración de medio de contraste (figura 10-3). Además, en cerca de 20% de los casos se pueden observar lesiones isquémicas secundarias a vasculitis. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral también puede ser útil para la identificación de áreas de infección parameningeas, tales como otitis y sinusitis. Como se discutió antes, no debe retrasarse el inicio de antibioticoterapia, esperando los resultados de una TAC cerebral, en aquellos pacientes en quienes se sospeche la presencia de hipertensión intracraneal. En el cuadro 10-4 se resumen los factores asociados a una mayor posibilidad de hernia cerebral luego de una punción lumbar en el paciente con un cuadro clínico de meningitis. En estos casos, se recomienda el comienzo de antibioticoterapia empírica, seguida por una TAC cerebral y una punción lumbar de acuerdo a los resultados de los estudios neurorradiológicos. Los estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) están indicados en casos complicados, con síndromes convulsivos y signos focales, ya que estos estudios tienen una sensibilidad mayor que la TAC cerebral para detectar áreas focales de meningoencefalitis o de vasculitis en las secuencias de FLAIR (del inglés *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*). Algunos patógenos (p.ej., *L. monocytogenes*) afectan con mayor frecuencia el tronco del encéfalo, lo cual puede detectarse con mayor sensibilidad mediante un estudio de IRM (Kastrup *et al.*, 2005; Kastrup *et al.*, 2008).

Tratamiento

La distribución de antibióticos en el SNC está determinada no solamente por las barreras físicas, sino también por las propiedades farmacológicas de cada uno de ellos, tales como lipofilia (cuando es alta, se asocia a una

Cuadro 10-5. Hallazgos en el LCR del paciente con infección del SNC

	Células	Glucosa	Proteínas
Meningitis bacteriana	Incrementadas (100 a 5 000), predominio PMN	Disminuida	Altas
Meningitis viral	Altas (10 a 500), predominio linfocitos	Normal	Altas
Meningitis micótica	Normal o altas (0 a 500), predominio linfocitos	Normal o disminuida	Altas
Meningitis tuberculosa	Normales o aumentadas (0 a 1 000), predominio linfocitos	Disminuida	Altas
Absceso cerebral	Normal o altas (0 a 500), diferencial mixto	Normal	Altas
Ventriculitis	Altas (100 a 5 000), predominio PMN	Disminuida	Altas

mayor penetración al SNC), unión a proteínas y peso molecular (cuando son altos, disminuyen la entrada del antibiótico al SNC), y ionización (los antibióticos polares tienen más dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica). Como se ha señalado, la demora en la iniciación del tratamiento y la administración de una antibioticoterapia inapropiada están asociadas con un aumento de la mortalidad y morbilidad de estos pacientes. En los cuadros 10-1 y 10-6 se presentan los grupos de edad, la causa más probable, el antibiótico más indicado y la alternativa terapéutica recomendadas para cada caso.

Uso empírico de antibióticos

Aunque la selección de antibióticos depende de los factores descritos anteriormente (cuadros 10-1 y 10-6), debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los regímenes incluye una cefalosporina de tercera o cuarta generación y vancomicina. La ampicilina debe utilizarse en situaciones en las que la infección por *L. monocytogenes* se sospecha (adultos mayores, pacientes con infección por VIH, recién

nacidos). Con excepción del recién nacido, la trimetoprima/sulfametoxazol puede utilizarse como alternativa a la ampicilina. Igualmente, el meropenem es una alternativa para las cefalosporinas. De acuerdo a lo anterior, en quienes se documente una alergia verdadera a las cefalosporinas, se puede usar meropenem o una combinación de cloranfenicol y vancomicina. Debe aquí recordarse que la penetración de la vancomicina en el SNC depende de la presencia de inflamación meníngea. De lo anterior se desprende la preocupación de algunos clínicos por aquellos pacientes tratados simultáneamente con dexametasona y vancomicina. Esto ha llevado a que, en algunos casos, se recomiende la adición de rifampicina a pacientes tratados con vancomicina y dexametasona. Es importante tener en cuenta que la rifampicina tiene buena penetración al SNC, pero cuando se utiliza como monoterapia desarrolla resistencia rápidamente. Por lo tanto, la rifampicina siempre debe de utilizarse en combinación con otros antibióticos.

Resistencia a antibióticos

En la evaluación inicial del LCR debe siempre incluirse un análisis de la sensibilidad a los antibióticos. Desafortunadamente, en los últimos años se ha observado un aumento creciente en el porcentaje de patógenos resistentes a las formas de antibioticoterapia disponible. Se ha informado que cerca de 25% de las cepas de neumococo es resistente a la penicilina y 10% lo es a la cefotaxima (Tunkel *et al.*, 2004; Tunkel y Scheld, 2002b; Tunkel y Scheld, 2002a). Además, se observa un aumento preocupante en el porcentaje de cepas resistentes a las cefalosporinas y los macrólidos. Por todo lo anterior, se recomienda adicionar vancomicina a una cefalosporina de tercera generación, hasta que se obtengan los resultados de sensibilidad antibiótica. Debe tenerse en cuenta que debido a su penetración variable al SNC, la monoterapia con vancomicina no está indicada.

También se ha informado de un porcentaje creciente de cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina. Afortunadamente al igual que con el meningococo, la mayor parte de estas cepas es sensible a las cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona y la cefotaxima. También es preocupante el aumento creciente de *Staphylococcus* resistente a la meticilina, en cuyo caso se recomienda la administración de vancomicina con rifampicina o gentamicina. En los casos de *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina se recomienda el uso de



Figura 10-3. Meningitis bacteriana. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con meningitis bacteriana. Obsérvese el realce de las meninges (flechas negras).

Cuadro 10-6. Selección de antibióticos para el tratamiento del paciente con meningitis

	Patógeno	Antibiótico y dosis	Alternativa
18 a 50 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N. meningitidis</i> ; <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona 2 g IV c/12 h o cefotaxima 2 g IV c/6 h más vancomicina 15 mg/kg IV c/8-12 h	Meropenem 2 g IVc/8 h
Mayores 50 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N. meningitidis</i> ; <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina 2 g IV c/4 h más vancomicina 15 mg/kg IV c/8 a 12 h más ceftriaxona 2 g IV c/12 h o cefotaxima 2 g IV c/6 h más	Ampicilina 2 g IV c/4 h o trimetoprim-sulfametoxazol 5 mg/kg IV c/6 h
Inmunidad alterada	<i>L. monocytogenes</i> ; bacilos gramnegativos; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>N. meningitidis</i>	Ampicilina 2 g IV c/4 h	Ampicilina 2 g IV c/4 h o trimetoprim-sulfametoxazol 5 mg/kg IV c/6 h
Neurocirugía, traumatismo de cráneo, derivaciones de LCR	<i>S. aureus</i> ; bacilos gramnegativos; <i>S. pneumoniae</i>	Vancomicina 15 mg/kg IV c/8 a 12 h más cefepima 2 g IV c/8 h o ceftazidima 2 g IV c/8 h	Vancomicina 15 mg/kg IV más meropenem 2 g IVc/8 h

un antibiótico resistente a la betalactamasa, por ejemplo la oxacilina o la nafcilina.

Uso de esteroides

La administración de corticoesteroides en el paciente con meningitis bacteriana todavía es controvertida. Aunque estudios en modelos animales respaldan el uso de esteroides (Saez-Llorens y McCracken, Jr., 2003; Saez-Llorens y McCracken, 1999), los resultados de estudios clínicos son muy variables (Lebel *et al.*, 1988; McCracken, y Lebel, 1989; McIntyre *et al.*, 1997; Schaad *et al.*, 1993; van de, 2002). De acuerdo a lo anterior, análisis en modelos animales de meningitis por neumococo demuestran que el uso de dexametasona disminuye la intensidad del edema cerebral, al igual que los niveles de lactato en el LCR.

La base teórica para la administración de dexametasona a pacientes con meningitis bacteriana se encuentra en el hecho de que el tratamiento con antibióticos induce la liberación de componentes de la pared bacteriana, los cuales estimulan la producción de citocinas inflamatorias por macrófagos y microglia que, como se analizó antes, tienen un efecto deletéreo en el cerebro. Ésta es la razón para recomendar la administración de dexametasona 15 a 20 min antes de proporcionar el antibiótico. Es importante tener en cuenta que la dexametasona no tiene efecto alguno una vez que ha comenzado la producción de estas citocinas inflamatorias.

A pesar de la variabilidad de los estudios clínicos disponibles hasta el momento, se ha logrado consenso en tres hechos (McIntyre *et al.*, 1997; McIntyre *et al.*, 2005): 1) el uso de dexametasona, independientemente del momento de su administración, disminuye de manera significativa la incidencia de pérdida auditiva en niños con meningitis debida a *H. influenzae*; 2) en pacientes con meningitis por neumococo, la dexametasona reduce la incidencia de pérdida auditiva sólo si se administra antes de los antibióticos, y 3) si se tienen en cuenta todos los pacientes con meningitis, con la excepción de la pérdida de la audición, el uso de dexametasona no disminuye la incidencia de déficits neurológicos focales. No obstante, un estudio doble ciego controlado en pacientes adultos con meningitis por neumococo demostró que la

administración de dexametasona cada 4 h durante 6 días en combinación con antibióticos reduce en un 10% el riesgo absoluto de un pronóstico desfavorable, incluyendo la muerte (van de, 2002). Un estudio en neonatos con meningitis demostró que el uso de dexametasona está asociado con un mal pronóstico en pacientes con meningitis debida a *K. pneumoniae*, lo cual ha llevado a no recomendar el uso de este fármaco en enfermos de ese grupo de edad.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se recomienda la dexametasona en lactantes y niños de más de seis semanas de edad con meningitis por *H. influenzae*. Deben también considerarse como candidatos para recibir este fármaco lactantes y niños de más de seis semanas de edad y adultos con meningitis por neumococo. La dosis recomendada de dexametasona es 0.15 mg/kg/dosis cada 6 h por 2 a 4 días, antes o durante la administración del antibiótico.

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis está indicada en personas consideradas como contactos de alto riesgo que conviven con pacientes que tienen meningitis por meningococo, incluyendo sujetos que habitan en la misma vivienda o que hayan estado en contacto con las secreciones del paciente, al igual que en individuos que han estado expuestos a las secreciones del paciente en los siete días previos y a trabajadores del área de la salud que tienen contacto con las secreciones del paciente (p. ej., luego de respiración boca a boca, intubación endotraqueal o aspiración de secreciones). Para una quimioprofilaxis efectiva se recomienda la administración de un total de cuatro dosis de rifampicina distribuidas en intervalos de 12 h (600 mg/dosis para adultos, 10 mg/kg/dosis para niños de más de un mes de edad, y 5 mg/kg/dosis para neonatos). Se dispone de otros regímenes alternativos de una sola dosis como ciprofloxacina (500 mg por vía oral, 250 mg IM en personas mayores de 12 años, y 125 mg IM en menores de 12 años). También se indica quimioprofilaxis en personas en contacto con pacientes con meningitis por *H. influenzae*, si en la vivienda hay niños mayores de cuatro años de edad. En estos casos se recomienda una dosis de rifampi-

cina de 600 mg para adultos y 20 mg/kg para niños, una vez al día por cuatro días. En la actualidad, no se recomienda quimioprofilaxis para contactos de pacientes con meningitis por neumococo.

Inmunoprofilaxis

El uso de una vacuna contra el meningococo (serogrupos A, C, Y, W-135) ha demostrado ser efectivo en adultos. Desafortunadamente, debido a su escasa respuesta a anticuerpos, esta vacuna no confiere protección a niños de menos de dos años de edad. Actualmente se recomienda el uso de la vacuna cuadrivalente contra el meningococo para los siguientes pacientes: a) niños de 2 a 10 años de edad con un riesgo incrementado de presentar enfermedad por meningococo (asplenia, infección por VIH, deficiencias del complemento), b) personas que viajan hacia áreas geográficas donde *N. meningitidis* es endémica, y c) durante brotes de la enfermedad causados por alguno de los serogrupos incluidos en la vacuna.

La administración de una vacuna contra el neumococo también ha demostrado tener un efecto positivo en todo tipo de enfermedades invasivas causadas por este patógeno, incluida la meningitis. De acuerdo a lo anterior, se recomienda una dosis única de la vacuna polivalente contra 23 serotipos del neumococo en pacientes de edad avanzada o debilitados, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar coexistente, enfermedad de células falciformes, y con esplenectomía funcional o quirúrgica. Por último, la vacuna contra *H. influenzae* B también ha disminuido la incidencia de meningitis.

ABSCESOS CEREBRALES

Son lesiones intracraneales purulentas focales que comienzan como áreas localizadas de cerebritis y que posteriormente evolucionan hasta una colección de pus rodeada por una cápsula bien vascularizada (Demir *et al.*, 2007; Hakan, 2008).

Datos epidemiológicos

Los abscesos cerebrales representan 8% de todas las lesiones intracraneales con efectos de masa en países en desarrollo y 1% en aquellos desarrollados. Igualmente, la incidencia de estas lesiones es mayor en varones que en mujeres, con una relación varón:mujer de 1.3:1 en países desarrollados y 3:1 en países en vías de desarrollo. Desde la introducción de los antibióticos y las nuevas técnicas de imágenes diagnósticas, la tasa de mortalidad ha disminuido notablemente y el control de la sepsis es más eficiente (Moorthy y Rajshekhar, 2008).

Fisiopatología

Se han identificado cinco mecanismos asociados con la formación de un absceso cerebral: 1) diseminación desde focos infecciosos contiguos tales como una sinusitis frontal (abscesos cerebrales frontales) o esfenoidal (abscesos del

seno cavernoso), otitis media y mastoiditis (abscesos temporales y cerebelosos); 2) diseminación hematogena a partir de focos infecciosos cardiopulmonares en pacientes con comunicaciones arteriovenosas, al igual que en personas con enfermedades cardíaca congénitas con endocarditis, infecciones dentales e infecciones gastrointestinales; 3) traumatismo craneoencefálico; 4) procedimientos neuroquirúrgicos, y 5) inmunosupresión. Debido al avance en la terapéutica antimicrobiana, en la actualidad las causas más comunes son la diseminación hematogena o metastásica desde focos infecciosos remotos. Igualmente, la incidencia de abscesos cerebrales ha aumentado en pacientes inmunosuprimidos ya sea a causa de infección por VIH o en personas que han recibido un trasplante (Erdogan y Cansever, 2008).

La formación de un absceso cerebral sigue varios estadios. El primero es llamado cerebritis temprana. Se observa entre los días uno a tres después de la infección inicial, y se caracteriza por la acumulación de neutrófilos, necrosis tisular y edema. Esta fase es seguida por una de cerebritis tardía (días cuatro a nueve), asociada con la infiltración de macrófagos y linfocitos en la lesión. El estado final es el capsular, el cual ocurre después del día 10 y se caracteriza por la formación de una cápsula bien vascularizada.

Causas

En la era preantibiótica, la causa más común de absceso cerebral era *S. aureus*. Sin embargo, con el advenimiento de la penicilina, *Streptococcus spp.* es ahora la causa más observada. Como se resume en el cuadro 10-7, el agente etiopatogénico varía según el sitio de origen de la infección. En neonatos, las causas más frecuentes son *Proteus* y *Citrobacter spp.* Debe tenerse en cuenta que en un número significativo de casos estas infecciones son polimicrobianas, causadas por una combinación de microorganismos aerobios y anaerobios. Como se explica más

Cuadro 10-7. Patógenos más frecuentemente asociados con el desarrollo de un absceso cerebral

Factor de riesgo	Patógeno
Mastoiditis/otitis	Estreptococos; <i>B. fragilis</i> ; enterobacterias
Sinusitis	Estreptococos; <i>Bacteroides spp.</i> ; enterobacterias; <i>S. aureus</i>
Infecciones dentales	Estreptococos; <i>Fusibacterium spp.</i> ; <i>Bacteroides spp.</i>
Meningitis	<i>L. monocytogenes</i> ; <i>C. diversus</i>
Cardiopatías cianosantes	Estreptococos; <i>Haemophilus spp.</i>
Endocarditis bacteriana	<i>S. viridians</i> ; <i>Staphylococcus spp.</i> ; enterococos; <i>Haemophilus spp.</i>
Infección pulmonar piogénica	Estreptococos; <i>N. asteroides</i> ; <i>Actinomyces spp.</i> ; <i>Bacteroides spp.</i>
Deficiencia de células T	<i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Nocardia spp.</i> ; <i>L. monocytogenes</i>
Traumatismo craneoencefálico	<i>S. aureus</i> ; enterobacterias

adelante en este capítulo, la tuberculosis intracraneal también puede manifestarse como un absceso cerebral.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en abscesos originados por diseminación a partir de focos infecciosos contiguos son *Bacteroides*, *Peptoestreptococcus* y *Streptococcus spp.* En general, estos agentes causan osteomielitis en los senos paranasales seguida por extensión hacia el cerebro. De acuerdo a esto, el riesgo de un adulto de desarrollar un absceso cerebral luego de una otitis media es de 1/10 000/ año. *Streptococcus*, *S. aureus*, *Pseudomonas* y *Bacteroides spp.* son la causa más frecuente de absceso cerebral en personas con focos infecciosos pulmonares (p. ej., abscesos pulmonares, bronquiectasias, empiemas, entre otros; figura 10-4). Con mayor frecuencia, estas lesiones son múltiples y se localizan en el territorio de la arteria cerebral media. *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* y *Enterobacter spp.* son la causa más usual de absceso cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico, en tanto que *Staphylococcus* y *Streptococcus spp.* originan la mayor parte de abscesos en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos. Por último, *Toxoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas* son la causas más frecuente en pacientes con VIH, trasplante de órganos, quimioterapia o uso de esteroides. *Nocardia* y *Actinomyces spp.* también se observan muy a menudo en pacientes inmunosuprimidos.

Manifestaciones clínicas

Las mayoría de estos pacientes presenta manifestaciones clínicas que reflejan la localización y tamaño del absceso, las más comunes son cefalea, náuseas, vómito, fiebre, cambios en el nivel de conciencia, convulsiones y déficit motor focal. Solamente 30 a 50% de los pacientes presentan fiebre; 50% de las personas tiene un evento convulsivo, y en 66% de los casos se observan déficits neurológicos focales. El papiledema es infrecuente en pacientes menores de dos años de edad. En cerca de 2%

de los casos, el absceso se localiza en el tronco encefálico, con mayor frecuencia en el puente. Estos pacientes suelen tener compromiso de los pares craneales y alteraciones neurológicas focales de rápida evolución acompañados por deterioro del nivel de conciencia.

Diagnóstico

Los cultivos de sangre y del LCR rara vez son útiles, pero la TAC cerebral y los estudios de resonancia magnética tienen una muy buena sensibilidad diagnóstica. En las fases tempranas de cerebritis se observan áreas de baja densidad producidas por edema y necrosis del tejido cerebral. La rotura de la barrera hematoencefálica origina la aparición de imágenes hiperdensas que toman el contraste en forma de anillo (figura 10-5), el cual se define mejor en el estado de cerebritis tardía, que no necesariamente indica la presencia de una cápsula formada. En el estado tardío, con la cápsula ya formada, el área hipodensa aparece rodeada de un anillo delgado -cápsula formada- con edema perilesional.

Los hallazgos de los estudios neurorradiológicos de estos pacientes varían de acuerdo a la localización del foco infeccioso original. Los abscesos originados a partir de la diseminación hematógena, desde focos cardiacos o pulmonares, generalmente son múltiples y se localizan con mayor frecuencia en el territorio de la arteria cerebral media y en la unión entre las sustancias blanca y gris. Como se señaló antes, en las fases avanzadas la cápsula toma el medio de contraste en forma de anillo. Debe tenerse en cuenta que en el diagnóstico diferencial de estas lesiones se encuentran tumores metastásicos, gliomas de alto grado de malignidad, infartos cerebrales, contusiones cerebrales, linfoma, toxoplasmosis, enfermedades desmielinizantes y necrosis inducida por radiación. Con estudios de IRM es posible observar abscesos múltiples en 25 a 30% de los casos.

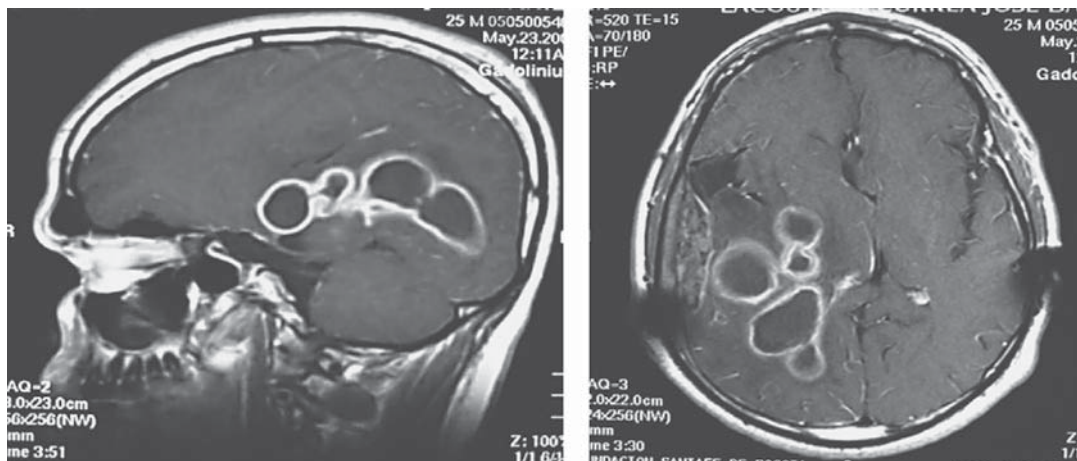


Figura 10-4. Abscesos cerebrales. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con abscesos cerebrales múltiples por *Pseudomonas*.

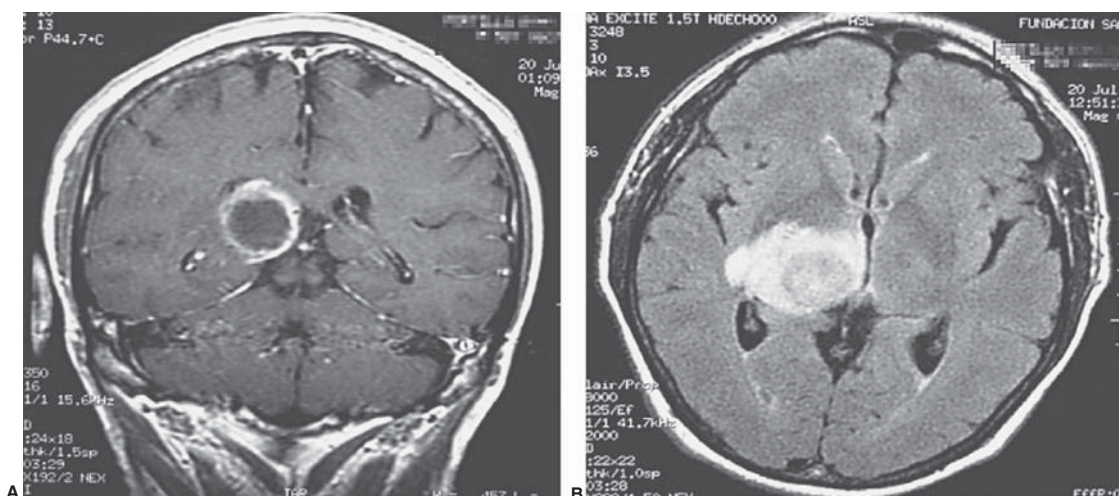


Figura 10-5. Absceso cerebral. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con un absceso cerebral. Nótese la presencia de una lesión anular (A) con edema asociado (B).

Tratamiento

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico. Aunque muchas personas se tratan con una combinación de cirugía y antibióticos, un número importante de pacientes responde bien a la antibioticoterapia sin necesidad de intervención quirúrgica. Al respecto, se recomienda tratamiento médico sin cirugía en pacientes con abscesos de menos de 2 cm de diámetro, en aquellos con abscesos múltiples, en personas con enfermedades críticas en estadios terminales, y en quienes el absceso no es accesible quirúrgicamente. Además, el tratamiento médico sin cirugía puede considerarse en pacientes en fases de cerebritis temprana, al igual que en aquellos en quienes el agente etiopatogénico está identificado.

Antibioticoterapia

Cuando no se ha logrado aislar el agente causal, debe iniciarse terapéutica antibiótica empírica basada en la identificación de factores de riesgo y condiciones preexistentes (cuadros 10-7 y 10-8). En general, debido a su buena penetración al SNC, se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona. Asimismo, una combinación de metronida-

zol y cefalosporinas de tercera generación es conveniente en quienes el absceso se originó en un foco de otitis, mastoiditis o sinusitis. De la misma manera, la combinación de vancomicina y cefalosporinas de tercera generación está indicada en pacientes con abscesos asociados con traumatismo craneoencefálico o procedimientos neuroquirúrgicos. La penicilina G es efectiva en infecciones por *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.* y *Streptococcus spp.*, en tanto que el metronidazol es de beneficio en pacientes con infecciones por *Bacteroides fragilis*. La vancomicina se recomienda en casos ocasionados por *Staphylococcus spp.* En general, se recomienda administrar antibióticos durante seis a ocho semanas.

Tratamiento quirúrgico

Este tipo de tratamiento tiene muchos beneficios, incluyendo la posibilidad de aislar el agente causal y la disminución de la presión intracraneal. En general, la cirugía está indicada en pacientes con abscesos únicos de más de 2.5 cm de diámetro localizados en áreas no elocuentes y con efecto de masa. Aunque hoy en día una cifra creciente de pacientes se trata mediante aspiración estereotáctica, se recomienda craneotomía con excisión del absceso en personas con abscesos cerebelosos, en los localizados

Cuadro 10-8. Recomendaciones para el tratamiento del paciente con un absceso cerebral

Origen	Microorganismo	Tratamiento
Senos paranasales, infecciones dentales	Aerobios y anaerobios, <i>Streptococci spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Penicilina y metronidazol o cefalosporina de 3a. generación y metronidazol
Abscesos localizados en el lóbulo temporal o en el cerebelo (con mucha frecuencia originados en infecciones dentales)	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Penicilina, metronidazol y ceftazidima
Diseminación hematogena desde focos de infección distantes	Depende del origen	Oxacilina, metronidazol y cefotaxima
Traumatismo craneoencefálico penetrante postoperatorio	<i>Staphylococcus aureus</i> potencialmente resistente, <i>Enterobacteriaceae</i>	Vancomicina y ceftazidima

superficialmente con membranas gruesas, en los postraumáticos (con frecuencia contienen cuerpos extraños), y en abscesos con gas (a menudo con material necrótico y una comunicación con el exterior). También es aconsejable el drenaje quirúrgico abierto en pacientes con abscesos multiloculados, y en quienes la aspiración estereotáctica es incompleta.

Uso de esteroides

Se ha sugerido que los esteroides son de beneficio para tratar el edema vasogénico asociado con estas lesiones. No obstante, el uso de corticoesteroides es controvertido y no se cuenta con estudios aleatorios bien controlados que permitan recomendar su uso de forma rutinaria en estos pacientes. Es importante tener en cuenta que la administración de esteroides puede disminuir la penetración del antibiótico dentro del absceso y reducir el realce de la cápsula en los estudios de neuroimágenes con medio de contraste, especialmente en los estadios tempranos.

Anticonvulsivos

Aunque no hay estudios aleatorios controlados que permitan recomendar el uso de anticonvulsivos de manera rutinaria, se sugiere administrar tratamiento anticonvulsivo de manera profiláctica a estos pacientes, sobre todo en las fases agudas de la enfermedad en las cuales un evento convulsivo puede llevar a un aumento peligroso de la presión intracraneal (Demir *et al.*, 2007; Hakan, 2008).

Absceso craneal epidural

Es una infección extraaxial que ocurre en un espacio virtual entre la duramadre y el cráneo (figura 10-6). Usualmente se localiza en la región frontal y puede presentarse con cefalea, fiebre y náuseas. La infección suele ocurrir como resultado de traumatismo y neurocirugía,

pero puede tener otros orígenes como meningitis, sinusitis y otras causas de origen extracraneal. Lo más común es que se deba a infecciones por estreptococo, estafilococo, anaerobios e infecciones polimicrobianas.

Empiema subdural

Es una infección que ocurre en un espacio localizado entre la duramadre y la aracnoides (figura 10-7). Por lo general se sitúa en la convexidad del cerebro y puede causar una alteración del nivel de conciencia, con déficit neurológico focal y convulsiones. Puede asociarse con inflamación del parénquima cerebral, edema, efecto de masa, aumento de la presión intracraneal, tromboflebitis séptica e infartos venosos.

Ventriculitis

La ventriculitis es una infección del sistema ventricular del cerebro. Los ventrículos pueden actuar como un reservorio de la infección y de la inflamación, resultando en bloqueo de la circulación del LCR e hidrocefalia. La ventriculitis es una complicación de la meningitis en un 30% de los casos de adultos y hasta en un 90% en los neonatos. Con frecuencia se relaciona con la presencia de sistemas de derivación externa a nivel ventricular. El riesgo de desarrollar una ventriculitis o meningitis con estos sistemas es de 10 a 15%, dependiendo del tipo de derivación, la técnica utilizada, el tratamiento, la longitud del dispositivo y el tiempo que dure colocado el sistema de derivación externo. El LCR hemorrágico es un factor de riesgo y probablemente contribuye con una incidencia de infección cercana al 10% en pacientes con hemorragia subaracnoidea que requieren ventriculostomía externa. Los gérmenes más frecuentes son los grampositivos como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. El 25% de las infecciones es causado por gérmenes gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

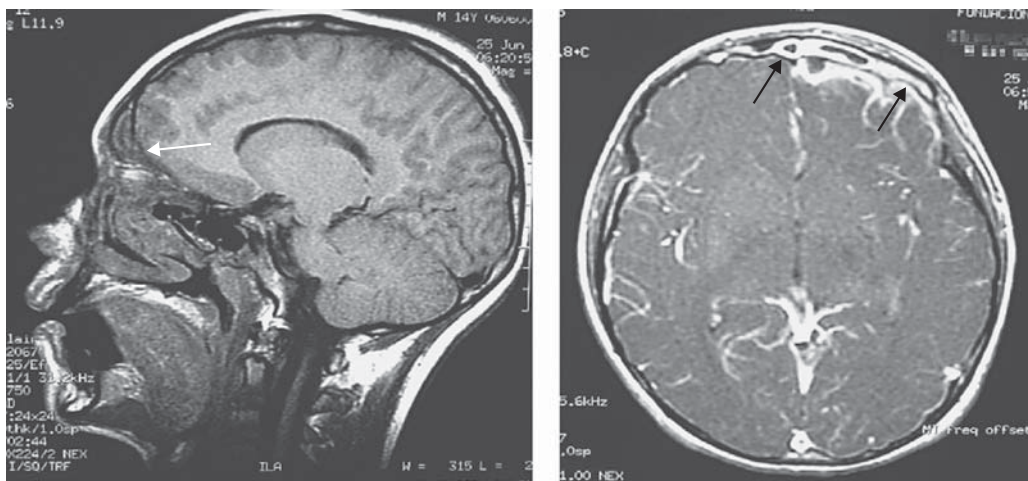


Figura 10-6. Absceso epidural. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con un absceso epidural (flechas).

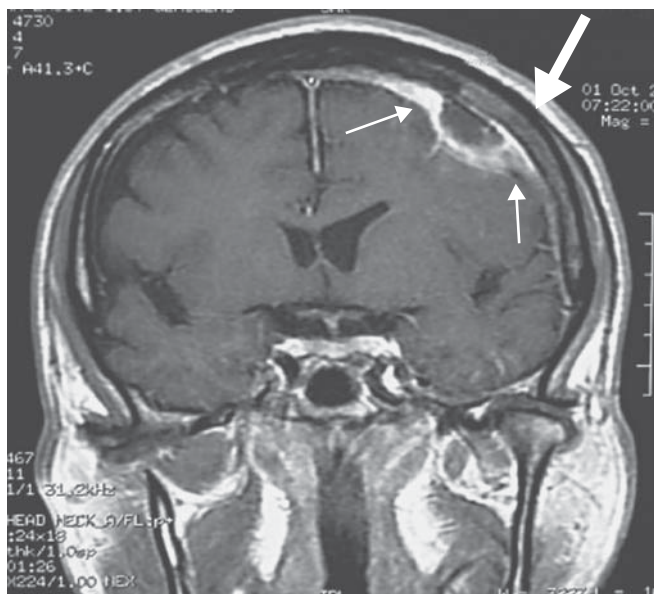


Figura 10-7. Empiema subdural. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con un empiema subdural (flechas delgadas) con componente epidural (flecha gruesa).

Estos microorganismos deben sospecharse en pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales, como resultado de contaminación del peritoneo y del catéter.

INFECCIONES CAUSADAS POR HONGOS

Los hongos son microorganismos unicelulares o multicelulares que poseen una pared celular muy resistente constituida por polisacáridos. Un buen número de ellos presenta el fenómeno de dimorfismo, es decir crecen como levaduras o como mohos, dependiendo de algunas características de los medios de cultivo y de la temperatura. La forma de moho predomina en la naturaleza y es infecciosa. La forma de levadura predomina en los tejidos y causa la enfermedad. Algunos hongos pueden originar enfermedades en extremo graves, tanto superficiales como sistémicas.

La modificación del espectro microbiológico e inmunitario producida por la aparición del SIDA, el desarrollo de nuevas terapéuticas inmunosupresoras más eficaces y potentes con el consiguiente incremento en la expectativa de vida de las personas que padecen enfermedades malignas, el desarrollo de los trasplantes de órganos, la aparición de nuevos antibióticos y cambios ecológicos, explican el renovado interés por las infecciones micóticas del sistema nervioso, las que se presentan como cuadros clínicos muy agresivos, prolongados y de alto costo, con morbilidad no despreciable.

ALTERACIONES EN EL SNC

Los hongos pueden causar meningoencefalitis, abscesos cerebrales o granulomas. Las micosis se observan con mayor frecuencia como infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos. Los microorganismos causales más frecuentes son *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitis*, *Zygomycetes spp.* y *Aspergillus spp.* Entre los principales diagnósticos diferenciales en el paciente con una infección micótica del SNC se encuentran la tuberculosis meníngea, los abscesos piógenos y los tumores cerebrales.

Aunque el cuadro clínico en estos pacientes es a menudo inespecífico, un número importante de personas presenta cefalea, cambios en el nivel de la conciencia, y en ocasiones un síndrome meníngeo que puede estar asociado con hipertensión intracraneal producida por una lesión con efecto de masa o por hidrocefalia. Asimismo, pueden observarse signos de trastorno neurológico focal, con compromiso de los pares craneales y crisis convulsivas.

DIAGNÓSTICO

Para el estudio de estos pacientes debe analizarse el LCR obtenido mediante punción, que puede ser lumbar o cisternal; el resultado con frecuencia es negativo. Dado que el número de hongos presentes en el LCR es muy a menudo reducido, el volumen del espécimen y el uso de muestras seriadas adquieren gran importancia para su identificación en el laboratorio. En términos generales, el estudio citoquímico del LCR, en casos de infección por hongos, muestra pleocitosis linfocitaria y alta concentración de proteínas, con glucosa disminuida o normal. Las pruebas diagnósticas adicionales suministradas por el laboratorio incluyen la identificación del agente en el LCR mediante preparaciones en fresco con coloraciones de tinta china, Gram o Giemsa, el aislamiento en medios de cultivo adecuados y pruebas inmunitarias para determinar la presencia de anticuerpos o antígenos. La detección del 1-3 B-D glucano (BG), derivado de las células de la pared del hongo es una nueva técnica para el diagnóstico de infecciones micóticas invasivas. EL BG tiene un alto valor predictivo para infecciones por *Candida*, *Aspergillus*, o *Fusarium*. La especie de *Zygomycetes* no producen BG y, en la criptococosis, se observa un nivel bajo (Ostrosky-Zeichner *et al.*, 2005).

COCCIDIOIDOMICOSIS

Datos epidemiológicos

Coccidioides immitis es un hongo dimórfico endémico en áreas desérticas de EUA, específicamente en California, Arizona, Nuevo México y Texas. La infección, que se adquiere por inhalación aérea de las artroconidias, pasa a menudo asintomática o limitada a neumonitis con fiebre

y tos. La diseminación ocurre en menos del 1% de los pacientes y la enfermedad del SNC es una meningitis primaria sobre todo en personas inmunosuprimidas. La tasa de diseminación puede ser mayor del 15%. La meningitis se observa en 50% de los pacientes con enfermedad diseminada. La mayor parte de los casos de meningitis ocurre dentro de las primeras semanas o meses de la infección primaria.

Fisiopatología

El hongo puede colonizar el sistema nervioso por vía hematogena o por continuidad a partir de focos craneales o vertebrales. En zonas endémicas, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de adquirir la enfermedad. Puede ocurrir en pacientes con infección por VIH, con un recuento de CD4 inferior a 250/mm³.

Clínica

Esta enfermedad se puede presentar como una meningitis granulomatosa aguda o crónica, con fiebre, cefalea, pérdida de peso y encefalopatía hasta en 50% de los casos. Los signos meníngeos aparecen con menor frecuencia, así como los de hipertensión intracraneal. La infección puede extenderse hacia las cavidades ventriculares y producir ependimitis granular e hidrocefalia. Las lesiones en la piel y los pulmones son relativamente frecuentes.

Diagnóstico

El estudio de LCR muestra incremento de las proteínas y disminución de la glucorraquia, con pleocitosis variable. Los cultivos son positivos tan sólo en la mitad de los casos. Un título positivo en el LCR y una fijación de complemento o una serología de 1:16 sugieren una infección activa. La fijación de complemento en LCR y la detección de anticuerpos IgG en LCR tienen una especificidad cercana al 100, y es considerada diagnóstica de meningitis. Estos pacientes también pueden presentar una meningitis eosinofílica. Como se explica antes, la detección del 1-3 B-D glucano, derivado de la pared del hongo, es importante para el diagnóstico (Ostrosky-Zeichner *et al.*, 2005). Los estudios neurorradiográficos demuestran realce meníngeo o hidrocefalia secundaria a ependimitis. Pueden desarrollarse abscesos múltiples.

Tratamiento

El tratamiento recomendado es fluconazol 1 000 mg por día/1 vez al día. En pacientes que no responden clínicamente ni tienen mejoría del LCR, puede administrarse voriconazol 4 mg/kg cada 12 h por vía oral o anfotericina B intratecal 0.25 mg cada dos o tres días, aumentando gradualmente la dosis hasta 0.5 mg por dosis. El uso de caspofungina no se recomienda.

HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum es un hongo dimórfico endémico que se adquiere por inhalación. La presentación clínica más común de la histoplasmosis es la meningitis. Es una infección micótica que afecta a personas en contacto con esporas del suelo, como empleados de la construcción o granjeros. No se transmite de persona a persona ni de animal a persona. Se tiene información de epidemias en excursionistas que han acampado en grutas.

La infección es de distribución cosmopolita, con áreas endémicas bien identificadas; se adquiere por la aspiración de esporas en el aire y predomina en pacientes de sexo masculino, quizá como consecuencia de una mayor exposición. También se presenta en pacientes con SIDA con recuentos de CD4 inferiores a 100/mm³. Puede manifestarse en huéspedes inmunosuprimidos, pacientes con enfermedades debilitantes o enfermos inmunosuprimidos. Cuando se presenta en pacientes con SIDA, adquiere la forma de infección diseminada grave, similar a una sepsis. La invasión al SNC se produce generalmente por vía hematogena a partir de un foco primario pulmonar; en la mayor parte de los casos se manifiesta como una meningitis, encefalopatía o abscesos.

El estudio del LCR demuestra la presencia de pleocitosis linfocitaria, aunque también puede verse un predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR está aumentada y la de glucosa usualmente disminuida. Es raro identificar el hongo en el análisis del LCR. El cultivo del hongo es a menudo positivo en sangre, médula ósea y orina. La presencia del antígeno polisacárido en el LCR es un indicador de afección del SNC; sin embargo, tiene reacción cruzada con *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* y *Candida spp.* El tratamiento se hace con anfotericina B 1 mg/kg/día hasta la mejoría y de manera prolongada, durante no menos de 12 semanas, sin sobrepasar una dosis de 50 mg/día.

CANDIDIASIS

La candidiasis fue la micosis invasiva más frecuente en el decenio de 1980-89. Desde entonces su prevalencia ha aumentado y se vincula con ciertas afecciones debilitantes del huésped, que favorecen el crecimiento y diseminación del hongo. Los pacientes inmunosuprimidos, recién nacidos y mujeres embarazadas constituyen los principales grupos de riesgo. La forma encefálica se relaciona con la diseminación sistémica a partir de un foco pulmonar o gastrointestinal. El diagnóstico se hace por cultivo del LCR y mediante estudio histopatológico del cerebro y biopsia de meninges. Muchas veces se necesita una muestra grande de LCR para el cultivo. La punción cisternal puede identificar al hongo cuando la punción lumbar es negativa. El uso de 1-3 BD glucano, derivado de las células de la pared del hongo, es una técnica con alto valor predictivo para el diagnóstico. Para el tratamiento se recomienda una combinación de un antimicótico poliénico tipo anfotericina B y 5-fluocitocina o voriconazol.

ASPERGILOSIS

Es una infección oportunista, que afecta en particular a pacientes inmunosuprimidos por diferentes causas. Se considera una micosis exógena, que penetra por la vía respiratoria, de donde se disemina y extiende hacia otros órganos. La diseminación hematológica puede ser más frecuente en quienes consumen drogas o en personas que reciben transfusiones. El daño al SNC es consecuencia de la diseminación hematológica o de la continuidad de una lesión craneofacial. Se han descrito granulomas solitarios en el cerebro y leptomeningitis basal. *Aspergillus* tiene predilección por las paredes de los vasos sanguíneos; por consiguiente, origina trombosis, infartos y hemorragia. El LCR es anormal e inespecífico, y el cultivo con frecuencia es negativo. La medición del 1-3 BD glucano, derivado de las células de la pared del hongo, tiene un alto valor predictivo en las infecciones por *Aspergillus*, pero hay algunas entidades médicas que pueden producir resultados falsos positivos como las membranas celulares usadas durante la hemodiálisis, productos tipo inmunoglobulinas, algodones y esponjas usadas en cirugía. El antígeno del *Aspergillus* puede ser detectado en sangre, esputo y LCR, y se utiliza para diagnosticar la infección. Para el tratamiento se recomienda la administración de anfotericina B o voriconazol 6 mg/kg IV cada 12 h en dos dosis seguidas de 4 mg/kg IV cada 12 horas.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Epidemiología

La meningitis por *Cryptococcus neoformans* es la infección oportunista más común en pacientes con SIDA, particularmente en el suroeste de Asia y África. También se presentan casos en pacientes con otras formas de inmunosupresión y en personas inmunocompetentes. Otros grupos de riesgo son individuos con sarcoidosis, enfermedades linfoproliferativas y terapéutica inmunosupresora, uso de esteroides, trasplante de órganos, insuficiencia orgánica crónica (hepática, pulmón, renal), malignidad y enfermedades reumatológicas. La mortalidad en la meningitis causada por *Cryptococcus neoformans* asociada a VIH es alta (10 a 30%) y se relaciona, en gran parte, al uso inadecuado de antimicóticos y a la presencia de hipertensión intracraneal (Powderly *et al.*, 1995).

Fisiopatología

Cryptococcus neoformans es un hongo sólido encapsulado. Gran parte de los casos es originada por la variedad C del hongo. Se encuentra en el suelo, en los pastos, y en particular en las heces de las palomas. La variedad *C. gattii* - serotipos A y D- se halla en algunas especies de eucaliptos y es más frecuente en las áreas tropicales y subtropicales, afectando aparentemente a personas inmunocompetentes. *Cryptococcus neoformans* se adquiere por inhalación, y el curso posterior de la infección depende del estado

inmunitario del huésped. Tiene especial predilección por el SNC, causando una meningoencefalitis granulomatosa, a menudo relacionada con quistes pequeños en los espacios de Virchow-Robin, y lesiones sólidas denominadas criptococomas (figuras 10-8 y 10-9).

Manifestaciones clínicas

Cryptococcus neoformans puede infectar cualquier órgano del cuerpo, pero tiene predilección por el pulmón y el SNC. El pulmón es por lo general la vía de entrada de la infección; los síntomas varían de colonización asintomática a neumonía grave. La meningitis es la manifestación más frecuente de la criptococosis del SNC. La diseminación hacia el espacio subaracnoideo se acompaña de afección del parénquima cerebral, originando un cuadro de meningoencefalitis. Los pacientes usualmente se presentan con cefalea, fiebre, malestar y alteraciones del estado mental durante varias semanas. Los signos a menudo están ausentes, pero pueden incluir meningismo, papiledema, parálisis de nervios craneales y déficit neurológico focal. La alteración en el estado de la conciencia es común y varía desde la desorientación hasta el coma, constituyéndose en un signo de mal pronóstico. Las complicaciones son frecuentes, con aumento de la presión intracraneal que, cuando aparece en ausencia de dilatación ventricular, puede causar pérdida visual y auditiva severas. Pocas veces, los pacientes pueden desarrollar alteración cognitiva con ataxia de la marcha, debida a hidrocefalia obstructiva con dilatación ventricular.

En pacientes con infección por VIH, la enfermedad está asociada con inmunosupresión severa, usualmente con cifras de CD4 menores de 100 células. Hay una mayor probabilidad de afección en sitios distintos al SNC y de recaída si el tratamiento antimicótico se descontinúa antes de la terapéutica antirretroviral efectiva. En comparación con los pacientes VIH negativos, la presentación tiende a ser más aguda y está asociada con títulos altos de antígenos en suero y una inadecuada respuesta inflamatoria en el LCR con recuentos menores de 20

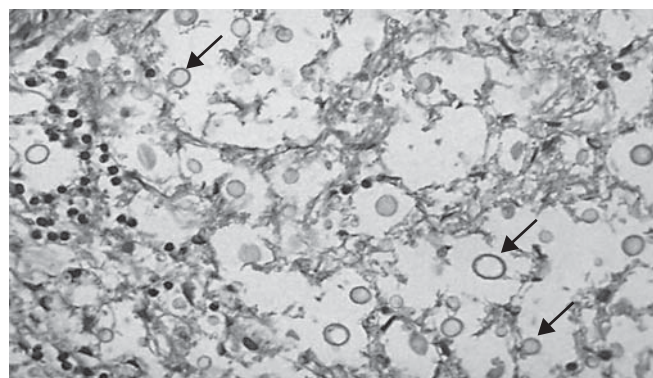


Figura 10-8. Criptococosis. Estudio de anatomía patológica que demuestra la presencia de esporas birrefringentes en un paciente con diagnóstico de criptococosis (flechas). Magnificación X 100. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

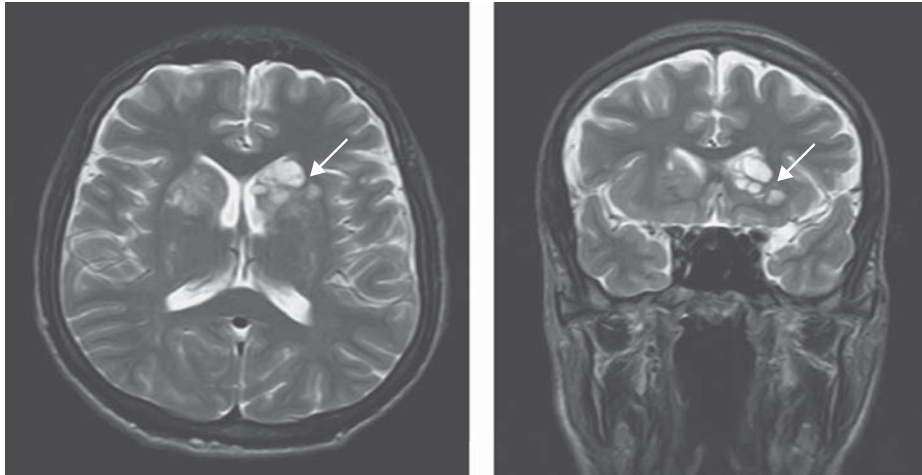


Figura 10-9. Criptococomas cerebrales. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con múltiples lesiones nodulares (flechas) debidos a infección por criptococo.

leucocitos. No existe una imagen cerebral diagnóstica de meningitis por *Cryptococcus neoformans*. La tomografía axial computarizada de cerebro puede ser normal o revelar realce meníngeo simple o con múltiples nódulos (criptococomas), edema cerebral o hidrocefalia. Los estudios de IRM son más sensibles para detectar nódulos múltiples dentro del parénquima cerebral, meninges, núcleos de la base y tallo encefálico (figura 10-9). En pacientes con SIDA a menudo se observa atrofia cortical que puede coexistir con la enfermedad.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de meningitis por criptococo debe obtenerse LCR a fin de determinar los títulos antigénicos, número de microorganismos y presión de apertura, pues todos ellos tienen valor pronóstico. En la mayor parte de los casos el estudio directo permite identificar el microorganismo a partir de la observación del LCR extraído mediante punción lumbar; el análisis con tinta china tiene una sensibilidad de 60%, mientras los cultivos tienen sensibilidad de casi 100% y la aglutinación de partículas de látex detecta la presencia de antígeno capsular con una positividad cercana a 90%. El diagnóstico requiere la demostración del criptococo o de su polisacárido capsular en el LCR. En pacientes sin SIDA, el LCR muestra de manera clásica un nivel incrementado de proteínas, pleocitosis y glucorraquia baja, mientras que en individuos con SIDA puede ser completamente normal hasta en la mitad de los casos. Los cultivos positivos en forma repetida indican fracaso del tratamiento.

La prueba de antígenos para criptococo es muy sensible y específica, y debe practicarse en todo paciente seropositivo para VIH con sospecha de meningitis, independientemente del resultado del LCR. La prueba de aglutinación en látex es bastante específica y adecuada para un diagnóstico rápido, pero puede permanecer posi-

tiva con títulos bajos, a pesar de un tratamiento efectivo. El tamizaje de antígeno sérico de rutina en pacientes asintomáticos no es de utilidad en áreas de baja prevalencia. El diagnóstico en pacientes con VIH en general se realiza rápidamente teniendo en cuenta que las preparaciones de tinta china en el LCR suelen ser positivas y que el estudio de antígeno en suero para *Cryptococcus neoformans* tiene altas sensibilidad y especificidad.

Tratamiento

La terapéutica óptima se realiza con anfotericina B 1 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas, seguida de fluconazol 400 mg durante ocho semanas, continuando con 200 mg/día posteriormente (Powderly *et al.*, 1995). La anfotericina B es un antibiótico parenteral poliénico con gran afinidad por el ergosterol, componente importante de la membrana del hongo. Es poco tolerada debido a que produce escalofríos, temblor, fiebre y otros efectos secundarios como flebitis, vómito, edema pulmonar y convulsiones. Su efecto adverso más significativo es la disminución de la filtración glomerular en aproximadamente 80% de los pacientes, llevando a menudo a una insuficiencia renal. El efecto sobre la función renal es por lo general reversible, aun cuando la mayoría de los pacientes permanece con una reducción leve y persistente en la filtración glomerular. Asimismo, se desarrolla una tendencia a perder potasio y magnesio que puede progresar hasta la acidosis tubular renal. En tiempos recientes se ha utilizado una preparación liposómica de anfotericina B con buenos resultados. En casos fulminantes, la anfotericina B puede combinarse con 5-fluocitosina -150 mg/kg/día-, que puede causar diarrea y toxicidad de la médula ósea. La insuficiencia renal secundaria a la anfotericina puede incrementar los niveles séricos de fluocitosina, agravando sus efectos colaterales. También se han observado enterocolitis y hepatitis al

usar este fármaco. Cerca de 30% de pacientes con criptococosis presenta resistencia a la fluocitosina. Esta medicación debe evitarse cuando el recuento absoluto de neutrófilos se encuentra por debajo de 500/mm³.

El fluconazol se probó inicialmente para pacientes que no toleraban la anfotericina y mostró su utilidad en reducir los síntomas y esterilizar el LCR. Este fármaco inhibe la enzima desmetilasa que participa en la síntesis del ergosterol. Gracias a su peso molecular bajo y a su alto grado de solubilidad en el agua penetra con facilidad hacia el LCR y otros compartimentos corporales. Las concentraciones de fluconazol en el LCR son 60 a 80% de las concentraciones en el suero, independientemente del grado de inflamación meníngea. Tiene una vida media de 26 h, lo que permite su aplicación en una sola dosis diaria. Se excreta por la orina como medicamento activo. Es bien tolerado y tiende a incrementar los niveles de fenitoína. El itraconazol y el ketoconazol tienen modos de acción idénticos al fluconazol, pero una penetración escasa hacia el LCR. El itraconazol es muy activo contra *C. neoformans*, aun cuando su actividad fungicida varía. Una ventaja potencial del itraconazol sobre el fluconazol es que tiene una concentración inhibitoria mínima *in vitro* mucho más baja para *C. neoformans*. Lo anterior, aunado a que el itraconazol es lipofílico y se acumula en los tejidos, puede explicar su eficacia a pesar de su penetración limitada al LCR. El ketoconazol fue el primer antimicótico de amplio espectro. Su absorción es impredecible, particularmente si el pH gástrico es alto, por lo cual puede mejorarse al administrarse con jugos ácidos. No deben proporcionarse de manera simultánea antiácidos o bloqueadores de los receptores H₂. No penetra con facilidad al LCR, excepto en dosis muy altas -800 a 2 000 mg/día-, que son poco toleradas.

El propósito del tratamiento es eliminar los síntomas de meningitis y el microorganismo en el LCR. Cuando el título del antígeno es inicialmente muy alto en el LCR -mayor de 1:2056- puede no negativizarse hasta un tratamiento exitoso. Prolongar la duración del tratamiento mejora la tasa de éxito. En casos fulminantes o muy graves se prefiere un tratamiento de combinación, en particular si hay hipertensión intracraneal o neuropatía craneal, introduciendo además incrementos rápidos en la dosis de anfotericina B. La dosis inicial de prueba es 1 mg en 20 ml de solución glucosada al 5% administrada en 10 a 20 min, con vigilancia de los signos vitales durante las siguientes cuatro horas. Cuatro horas después se aplica una nueva dosis de 0.3 mg/kg/día durante 2 a 6 h y dosis subsiguientes de 0.7 mg/kg/día. Sus efectos pueden disminuirse administrando meperidina 15 a 29 mg IV, con prometazina 25 mg IV y añadiendo 1 000 U de heparina a la solución para evitar la flebitis. El control del tratamiento debe incluir mediciones de creatinina, potasio y electrolitos, y biometría hemática completa al menos dos veces por semana. Si la creatinina sérica es mayor de 300 mg/dL, a pesar de una prehidratación adecuada, debe utilizarse una anfotericina unida a lípidos o la forma liposómica de alto costo. La esterilización del LCR requiere 0.75 a 1 g de anfotericina B en dos a tres semanas. La dosis de 5-fluocitosina es 25 mg/kg por vía

oral cada 6 h en pacientes con cifras absolutas de neutrófilos superiores a 1 000/mm³. En casos graves puede requerirse la aplicación de un sistema de drenaje del LCR. Los corticoesteroides pueden acelerar la progresión de la meningitis aun cuando pueden tener algún efecto en pacientes con edema cerebral y riesgo inminente de hernia. La recaída es un problema en pacientes inmunosuprimidos, por lo que es esencial un tratamiento de sostén. Las tasas de recaída llegan hasta 50%, por lo cual el tratamiento con fluconazol debe continuar de manera indefinida.

INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS

Los virus son únicos en la naturaleza; son los microorganismos con capacidad de autorreplicación más pequeños y, en su forma más elemental, consisten en un pequeño segmento de ácido nucleico dentro una cápsula proteínica. No tienen metabolismo propio y, por lo tanto, están obligados a invadir células y utilizar su maquinaria para someter a la célula a sus propios propósitos.

La taxonomía viral evoluciona permanentemente y, por ello, en 1966 se creó el Comité Internacional de Nomenclatura de Virus (ICTV, por las siglas en inglés de *International Committee on Nomenclature of Viruses*), encargado de desarrollar un sistema taxonómico para clasificar y nombrar a los virus, que en términos generales incluye familia, género y especie. Las familias y subfamilias se reconocen por la terminación *viridae* y *virinae*, respectivamente. Las familias representan grupos de géneros de virus con un origen común, desde el punto de vista evolutivo. Los géneros se reconocen por la terminación *-virus*. Son varias las características utilizadas para la clasificación de los virus: estructura, composición de ácidos nucleicos, morfología, estrategia de replicación, entre otros. Hasta ahora hay alrededor de 25 familias con más de 60 géneros. Dado que la clasificación es muy extensa, en el cuadro 10-9 se muestran los datos de sólo algunas de las familias y géneros con capacidad de infectar al hombre. Los virus que infectan el sistema nervioso central (SNC) pueden afectar selectivamente la médula espinal (mielitis), el tronco del encéfalo (romboencefalitis), el cerebelo (cerebelitis), el cerebro (encefalitis) y/o las meninges (meningitis; Ro- mero, 2002).

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIRAL DEL SISTEMA NERVIOSO

La manifestación de una enfermedad, que de hecho es el desenlace menos habitual en la infección viral, se determina en gran medida por la virulencia (capacidad del virus para producir enfermedad), que a su vez depende de factores del virus y del huésped (cantidad de virus, vía de entrada, edad del huésped, género y estado inmunitario del paciente, entre otros). Además de la infección aguda,

Cuadro 10-9. Clasificación de los virus que pueden producir enfermedad en los seres humanos

Familia Subfamilia	Género	Ejemplos
DNA de doble cadena con envoltura		
<i>Poxviridae</i> <i>Chordopoxvirinae</i>	<i>Orthopoxvirus</i> <i>Parapoxvirus</i>	Viruela Orf
<i>Herpesviridae</i> <i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplex virus</i> <i>Varicellovirus</i>	Herpes simple 1 y 2 Virus de varicela zóster (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Citomegalovirus</i> <i>Roseolovirus</i>	Citomegalovirus humano Herpes humano 6
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus de Epstein-Barr
DNA de doble cadena sin envoltura		
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus humanos
<i>Papovaviridae</i>	<i>Papillomavirus</i> <i>Polyomavirus</i>	Papilomavirus humano Virus BK y JC
<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	Hepatitis B
DNA de cadena simple sin envoltura		
<i>Parvoviridae</i> <i>Chordoparvovirinae</i>	<i>Erythrovirus</i>	Parvovirus 19
RNA de doble cadena sin envoltura		
<i>Reoviridae</i>	<i>Reovirus</i> <i>Rotavirus</i> <i>Orbivirus</i> <i>Coltivirus</i>	Reovirus 1, 2, 3 Rotavirus humano A y B Orungo-Kemerovo Fiebre de garrapatas de Colorado
RNA de cadena simple con envoltura sin paso a DNA en ciclo de replicación		
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i> <i>Rubivirus</i>	Arbovirus grupo A Rubéola
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i> Sin nombre	Fiebre amarilla (arbovirus grupo B) Hepatitis C
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>	Coronavirus
<i>Paramyxoviridae</i> <i>Paramyxovirinae</i>	<i>Paramyxovirus</i> <i>Morbillivirus</i> <i>Rubulavirus</i>	Parainfluenza 1 y 3 Parotiditis Sarampión
<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus sincitial respiratorio
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Lyssavirus</i>	Virus de la rabia
<i>Filoviridae</i>	<i>Filovirus</i>	Marburg-Ébola
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus A, B</i> <i>Influenzavirus C</i>	Marburg-Ébola Influenza A y B
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i> <i>Phlebovirus</i> <i>Nairovirus</i> <i>Hantavirus</i>	Virus de La Crosse, encefalitis de California Virus fiebre del valle del Rift Fiebre Crimea-Congo Hanta virus sin nombre
<i>Arenaviridae</i>	<i>Arenavirus</i>	Coriomeningitis linfocitaria
RNA de cadena sencilla con envoltura con paso a DNA en el ciclo de replicación		
<i>Retroviridae</i>	<i>Grupo HTLV</i> <i>Spumavirus</i> <i>Lentivirus</i>	HTLV 1 y 2 Virus espumoso VIH 1 y 2
RNA de cadena sencilla sin envoltura		
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i> <i>Hepatovirus</i> <i>Rhinovirus</i>	Poliovirus 1-3, coxsackie A1-22, A 24, B1-6, echovirus 1-7, 9, 11- 27, enterovirus 68-71 Hepatitis A Rhinovirus 1-100
<i>Caliciviridae</i>	<i>Calicivirus</i>	Agente Norwalk, hepatitis E

la interacción entre el virus y el huésped puede tener varias formas de evolución, que comprende el desarrollo de una infección persistente o latente e incluso la transformación celular. A medida que se manifiesta una infección viral, el virus debe superar una serie de obstáculos producidos por los diferentes componentes de las inmunidades innata y adquirida del huésped.

Para que se desarrolle una infección, el virus debe sobrevivir en el ambiente hasta que encuentre un huésped susceptible; luego, debe entrar en este último a través de las vías disponibles (p.ej., aparato gastrointestinal o respiratorio). Una vez que ha ingresado, debe ocurrir una replicación inicial generalmente cerca de su vía de entrada, liberando nuevos virus hacia el ambiente (líquidos corporales, heces, secreciones respiratorias), regresando así al medio ambiente donde da inicio a un nuevo ciclo. Los virus que producen infecciones sistémicas son capaces de atravesar las barreras mucosas y diseminarse a sitios distantes. En terminos generales, los pasos para el desarrollo de una infección viral del sistema nervioso son: 1) entrada, 2) diseminación, 3) invasión tisular, y 4) diseminación neural.

VÍAS DE ENTRADA

Las más frecuentes son la piel y los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. La pérdida de la integridad de la piel o las mucosas de estos aparatos facilita la entrada de los virus. La inhibición de la entrada del virus a través de la piel depende en gran parte de la integridad de la barrera epidérmica. En contraste, el sistema de defensas encargado de bloquear la entrada a través de las mucosas es mucho más complejo, e incluye secreciones mucosas y la presencia de células ciliadas en el aparato respiratorio, además de mecanismos inmunitarios celulares y humorales. Otro factor a nivel respiratorio es la temperatura que inhibe la replicación de muchos virus, pero que es óptima para la replicación de otros (rinovirus).

Los virus que ingresan a través de la vía respiratoria, lo hacen en forma de partículas en aerosol, saliva o por secreciones nasales que van a las manos y regresan a la nariz (nariz-mano-nariz). La infección inicial ocurre por lo general en la superficie del epitelio con diseminación de célula a célula o por inhalación. Una situación particular ocurre en la porción superior de las narinas, que contienen las células receptoras olfatorias, que se unen proximalmente para formar las fibras del nervio olfatorio. Estas fibras atraviesan el espacio subaracnoideo y forman sinapsis con células neuronales mitrales en el bulbo olfatorio. Una variedad de estudios experimentales con poliovirus, virus del herpes, coronavirus, togavirus y rhabdovirus han mostrado que estos virus pueden llegar al sistema nervioso central a través del nervio olfatorio.

La tos y los estornudos pueden producir enormes cantidades de partículas en aerosol. Las partículas de menos de 5 μm de diámetro pueden permanecer suspendidas en el aire durante largos periodos y esto puede empeorar en presencia de corrientes de aire. La distribución en el aparato respiratorio de las partículas inhaladas depende tam-

bién de su tamaño, las más grandes generalmente se filtran mientras que las más pequeñas (< 5 μm) son capaces de llegar al espacio alveolar.

Muchos virus ingresan a través del aparato gastrointestinal, donde pueden resistir el pH bajo, y sin perder su capacidad infecciosa pueden iniciar una infección local o cruzar la mucosa para invadir otros tejidos y diseminarse en el huésped. Algunos virus pueden causar infección sistémica luego de ingresar por la porción inferior del aparato gastrointestinal, es el caso del VIH luego de relaciones sexuales anales. Otras superficies mucosas funcionan como sitio de entrada. Las relaciones sexuales pueden producir abrasiones o pequeñas heridas a nivel del epitelio vaginal o traumatismo uretral, permitiendo la entrada de virus como el VIH, el herpes simple, el virus del papiloma humano, y los virus de la hepatitis B y C, entre otros.

DISEMINACIÓN

Algunos virus producen lesión tisular cerca de su vía de entrada, en cuyo caso la diseminación viral ocurre como resultado de la infección contigua de las células adyacentes. Los virus que producen infecciones sistémicas típicamente se diseminan a partir de su vía de entrada hacia sitios distantes a través del torrente sanguíneo o de las raíces nerviosas. La inoculación directa a la sangre puede ocurrir luego de picaduras de vectores artrópodos, inoculación iatrogénica con agujas o productos sanguíneos contaminados (viremia pasiva), la cual, si es muy alta será suficiente para iniciar la infección sin replicación previa. La secuencia más común es ejemplificada por virus como los flavivirus, sarampión y poliomielitis, y consiste en la replicación primaria cerca del sitio de entrada, seguida por una diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales, desde donde el virus ingresa hacia los vasos linfáticos eferentes, el conducto torácico y la circulación sistémica. La magnitud y duración de la viremia son el resultado de las interacciones entre el virus y el huésped. Hay una correlación general entre los virus neurotrópicos para generar altas viremias y su capacidad de neuroinvasión; así, una virulencia atenuada refleja la incapacidad para generar una viremia suficiente aun en virus de gran virulencia si son inoculados directamente.

INVASIÓN TISULAR

Los factores que determinan la capacidad de los virus de escapar del compartimiento intravascular para invadir órganos específicos no se conocen claramente. En la mayor parte de las regiones del SNC, uniones de tipo zona *occludens* sellan las células endoteliales de la microvasculatura cerebral donde hay una membrana basal densa. La excepción a este patrón ocurre en el plexo coroideo; en este sitio, el epitelio capilar es fenestrado y la membrana basal es más laxa. De acuerdo a lo anterior, se ha propuesto que éste es el sitio de entrada del poliovirus hacia el SNC, y de lentivirus como el visna. Algunos estudios indican que el VIH también puede infectar los plexos

coroideos y que las células dendríticas del plexo pueden servir como reservorio y fuente de enfermedad del SNC.

Algunos virus invaden el SNC desde el torrente sanguíneo, entrando al estroma del plexo coroideo a través del endotelio capilar fenestrado, y desde allí son transportados pasivamente a través del plexo coroideo hacia el líquido cefalorraquídeo donde puede infectar las células del epéndimo de las paredes de los ventrículos, invadiendo luego el tejido cerebral. Éste es el patrón de infección de numerosos virus, incluyendo el de la parotiditis y los arbovirus. Un grupo de virus invade el SNC a través de las células endoteliales capilares, ya sea infectándolas directamente o siendo transportados a través de ellas (picornavirus, togavirus, bunyavirus, parvovirus y retrovirus murinos). El transporte transendotelial de los virus es importante en el caso del sarampión, la parotiditis, y las infecciones por togavirus y lentivirus. Además, la diapédesis de monocitos, leucocitos y linfocitos infectados a través de las células endoteliales constituye otro mecanismo identificado de entrada de ciertos virus hacia el sistema nervioso central.

DISEMINACIÓN NEURAL

Otra vía de diseminación viral es a través de los nervios. A pesar que este mecanismo se postuló por primera vez para la rabia en el siglo XVIII, no se demostró claramente hasta los trabajos de Pasteur. Durante la primera mitad del siglo XX, los experimentos de Goodpasture, Hurst, Sabin y Bodian, entre otros, establecieron que los herpes virus, los poliovirus y ciertos arbovirus pueden diseminarse por vía neural; con estudios recientes se ha demostrado un mecanismo de diseminación similar para los reovirus, los coronavirus y el virus Borna.

MENINGITIS VIRAL

El síndrome de meningitis aséptica se describió originalmente en 1925 por Wallgren. Los criterios para el diagnóstico incluyen presentación aguda, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo sin bacterias, ausencia de infección parameningea o infección sistémica que pueda cursar con meningitis y evolución clínica benigna. Si bien Wallgren se refería a la meningitis viral en su descripción de meningitis aséptica, el término ahora es mucho más amplio e incluye muchas causas tratables y no tratables, así como varios orígenes infecciosos y no infecciosos (Hasbun, 2000).

Meningitis por enterovirus

Los enterovirus son la causa más frecuente de meningitis viral.

Epidemiología

Los 64 miembros del género *Enterovirus* (poliovirus, echovirus, virus Coxsackie A y B, y los numerosos ente-

rovirus) son virus RNA de la familia *Picornaviridae*. Los enterovirus se encuentran distribuidos a nivel mundial y causan más de mil millones de infecciones anualmente. Producen varios síndromes neurológicos incluyendo meningitis, encefalitis, meningoencefalitis crónica y parálisis flácida. Son la principal causa del síndrome de meningitis aséptica, originando 85 a 95% de los casos de meningitis viral en los cuales se identifica un patógeno. En algunos países se observa un aumento en la incidencia de infecciones por este grupo de virus durante el verano y el otoño. Los más frecuentes son el virus Coxsackie A y B, el echovirus, los enterovirus 68 a 71 y el poliovirus. Los niños constituyen el grupo de edad con más frecuencia afectado por meningitis enteroviral, pudiendo presentar más de un episodio (Romero, 2002).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la meningitis por enterovirus varía dependiendo de la edad de los pacientes. En niños, los signos clínicos son inespecíficos e incluyen fiebre, letargia, irritabilidad, anorexia y exantema maculopapular. Antecedentes de cefalea y signos meníngeos usualmente no hay. Los neonatos pueden desarrollar una forma letal de meningoencefalitis caracterizada por signos neurológicos focales y convulsiones. En niños mayores y adultos, los hallazgos clínicos típicos incluyen cefalea intensa, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia, náuseas, vómito, mialgias, faringitis y tos. Otras características de la meningitis por enterovirus son herpangina, miopericarditis y conjuntivitis.

Diagnóstico

El LCR típicamente muestra pleocitosis linfocitaria (100 a 1 000 células por mm³), glucosa normal y proteínas un poco incrementadas. Si la punción lumbar se realiza en etapa temprana durante el curso de la enfermedad, el LCR puede mostrar pleocitosis granulocitaria que luego cambia a linfocitaria si se repite el estudio. El cultivo del LCR es el método estándar para el aislamiento del virus; sin embargo, este método diagnóstico presenta algunas desventajas como una sensibilidad variable, un largo tiempo para obtener los resultados (3 a 8 días) y la incapacidad de algunos serotipos de Coxsackie A de crecer en medios de cultivo. En este punto debe tenerse en cuenta que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el RNA de los enterovirus es una prueba rápida y sensible para el diagnóstico de meningitis por enterovirus.

Pronóstico

El curso clínico es benigno y el cuadro clínico usualmente desaparece en menos de siete días. El tratamiento es de sostén, pero en pacientes con agammaglobulinemia, donde la meningitis enteroviral puede ser crónica y tener una evolución mortal, la gammaglobulina intravenosa e intratecal puede ser de beneficio.

Meningitis por arbovirus

La meningitis aséptica por arbovirus (del inglés *Arthropod-borne virus*) más común es la del virus de la encefal-

litis de San Luis. Otros arbovirus que producen meningitis aséptica son el grupo de virus de encefalitis de California (La Crosse, Jamenstown Canyon) y el agente de la fiebre por garrapatas de Colorado, un coltivirus de las regiones montañosas de EUA y Canadá. Las particularidades de las infecciones por este tipo de virus se expone detalladamente más adelante en este capítulo.

Meningitis por el virus de la parotiditis

Ésta es una de las causas más comunes de meningitis y encefalitis en las poblaciones no inmunizadas. La incidencia en varones es cinco veces mayor que en las mujeres y el mayor número de casos se observa entre los cinco y nueve años de edad. Aunque ocurre con mayor frecuencia en los meses de invierno y primavera, puede presentarse en cualquier época del año. La infección del SNC por este virus puede ocurrir en pacientes sin evidencia de parotiditis (40 a 50% de los pacientes no tienen evidencia de aumento del tamaño de las parótidas). La presentación clínica y el LCR son similares al de las meningitis por enterovirus, excepto que aproximadamente 25% de los pacientes tiene hipoglucorraquia, por lo general benigna y autolimitada, pero en ocasiones puede estar asociada con encefalitis, mielitis, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de nervios craneales y muerte. No se dispone de un tratamiento específico para esta entidad.

Virus de la coriomeningitis linfocitaria

Este virus es un arnavirus transmitido al hombre por el contacto con roedores y sus excretas. Se observa con más frecuencia en el otoño e invierno. Clínicamente se manifiesta con un pródromo inespecífico seguido por una segunda fase caracterizada por una cefalea intensa, fotofobia, mialgias y faringitis. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria con glucosa normal; sin embargo, se observa hipoglucorraquia en una cuarta parte de los pacientes. Un aumento de los títulos de anticuerpos, de cuatro veces entre dos muestras (en fase aguda y convalecencia), proporcionan el diagnóstico.

ENCEFALITIS

La encefalitis es una infección del parénquima cerebral que causa un síndrome neurológico grave y complejo, asociado con morbilidad y mortalidad altas. Se conocen más de 100 virus que originan encefalitis viral (Whitley y Gnann, 2002). Los pacientes típicamente se presentan con alteración del estado de conciencia acompañada por fiebre, cefalea, convulsiones y/o signos neurológicos focales (Bloch y Glaser, 2007). Las encefalitis virales son una urgencia médica y, en la mayor parte de los casos, la presencia de signos de disfunción neurológica focal permite distinguir encefalitis de encefalopatía. La encefalitis representa un reto diagnóstico, dado que el agente causal sólo se identifica en 40 a 70% de los casos; además, la presentación clínica puede ser la misma de otras entidades no infecciosas.

Hay al menos dos formas de encefalitis asociadas a una infección viral: primaria y posinfecciosa o parainfecciosa. La encefalitis primaria resulta de la invasión directa del sistema nervioso central por el agente causal con compromiso predominante de la sustancia gris. En la encefalitis posinfecciosa, es la sustancia blanca la que de manera típica está comprometida. Desde el punto de vista clínico, pueden ser similares pero la enfermedad posinfecciosa es el resultado de una desmielinización mediada inmunitariamente y, con gran frecuencia, pueden identificarse antecedentes de enfermedad infecciosa o inmunización previa (Bloch y Glaser, 2007).

El diagnóstico de encefalitis aguda debe sospecharse en un paciente febril con alteración de la conciencia y signos de disfunción cerebral difusa. La causa más frecuente de esta forma de encefalitis en individuos inmunocompetentes son los virus del herpes simple (HSV), varicela zóster (VZV), Epstein Barr (EBV), de la parotiditis, del sarampión y los enterovirus.

En la encefalitis se produce invariablemente algún grado de inflamación leptomeníngea y los síntomas clínicos reflejan una entidad cerebral tanto difusa como focal. El grado de alteración de la conciencia es proporcional a la gravedad de la encefalitis y puede observarse desde somnolencia hasta coma. Las convulsiones focales y las generalizadas son comunes. En contraste con la meningitis aséptica viral, en la encefalitis predominan los síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones, psicosis, cambios de personalidad y agitación. La encefalitis aguda constituye una urgencia médica y son imperativos el diagnóstico y el tratamiento apropiados.

El conocimiento de la epidemiología y la presentación clínica de las infecciones es crítico para seleccionar las pruebas específicas para cada paciente. Debe interrogarse la exposición a animales o vectores, la localización geográfica, el antecedente de viaje reciente, la estación de año, la exposición a contactos enfermos y la ocupación. En el cuadro 10-10 se hace una reseña de los métodos para el diagnóstico de las encefalitis más comunes en pacientes inmunocompetentes.

Es de vital importancia diferenciar entre encefalitis y encefalopatía. Desde el punto de vista anatomopatológico, la diferencia fundamental entre estas dos entidades es la presencia de inflamación. Clínicamente, los pacientes con encefalopatía tienen disfunción focal o generalizada sin inflamación y son menos frecuentes la cefalea y la fiebre. Algunas causas de encefalopatía en pacientes hospitalizados incluyen la hipoxia, isquemia, insuficiencia hepática, uremia, hipoglucemia, hiperglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, hipotiroidismo o hipertiroidismo, hipocortisolismo o hipercortisolismo, y sepsis, entre otras.

MIELITIS

La mielitis es una enfermedad intrínseca de la médula espinal, caracterizada por alteraciones sensitiva, motora y autónoma, así como signos y síntomas bilaterales, no necesariamente simétricos. Para su diagnóstico debe excluir-

Cuadro 10-10. Métodos recomendados para el diagnóstico de las encefalitis virales más comunes en pacientes inmunocompetentes

Microorganismo	LCR	Suero	Otros	Comentarios
HSV 1-2	PCR			PCR en LCR es el estándar
VZV	PCR			PCR en LCR es el estándar
EBV	PCR	Anticuerpos específicos contra EBV		Altas cargas virales en LCR son usualmente significativas si la carga viral es superior a 1 000
EV	PCR			Detección de enterovirus en sitios distintos al SNC respalda, pero no confirma la causalidad
WNF (FON)	IgM PCR	IgM IgG pareada		PCR en LCR no es sensible, la serología es el estándar
Otros Arbovirus	IgM	IgM IgG pareada		
Rabia	IgG/IgM PCR	IgG/IgM	PCR saliva Inmunofluorescencia directa	Diferentes análisis y tipos de muestra son necesarios. Debe notificarse a las autoridades de salud pública si se sospecha
LCM	IgG/IgM	IgG/IgM		Debe consultarse a las autoridades de salud pública si se sospecha LCM

HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela zóster; EBV, virus Epstein-Barr; EV, enterovirus; WNF-FON, fiebre del Oeste del Nilo; LCM, coriomeningitis linfocitaria.

se la presencia de una causa compresiva. En el LCR se observa una pleocitosis con aumento en el índice de IgG. En los estudios de IRM puede detectarse realce con gadolinio (Andersen, 2000; Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002)

Causas

Aunque son muchas las causas de mielitis, éstas pueden agruparse en dos: mielopatías inflamatorias desmielinizantes de origen autoinmunitario (p. ej., neuromielitis y esclerosis múltiple), y encefalomielitis virales, de las cuales se han descrito más de 40 tipos. El curso clínico es variable. Se ha señalado que el tiempo promedio entre el inicio de la infección y la aparición de la mielitis es de cinco días en la mielitis por sarampión, y 12 días en los casos debidos a infección por el virus de la varicela zóster. Igualmente se ha descrito un intervalo promedio de 3 a 15 días para la aparición de la mielitis posinfecciosa.

Clasificación

Las mielitis pueden dividirse en meningitis con mielitis transversa aguda, meningitis con síndrome de cordón anterior y mielitis transversa aguda sin meningitis.

Meningitis con mielitis transversa aguda

Las causas más frecuente de esta forma de mielitis son los echovirus, los virus Coxsackie, el virus del sarampión, y el herpes simple. En este punto debe de tenerse en cuenta que la meningiomielitis es la complicación neurológica más frecuente en pacientes con sarampión y que la encefalitis ocurre en menos de 0.1% de estas personas. Igualmente, en pacientes con meningitis por herpes simple tipo 2 pueden observarse retención urinaria y mielitis ascendente. En estos casos, la detección del virus del herpes tipo 2 en el LCR es diagnóstica.

Meningitis con síndrome de cordón anterior

Este grupo de entidades se caracteriza por presentar síntomas y signos similares a los observados en pacientes con poliomielitis. Las causas virales más comunes de esta forma de mielitis son Epstein-Barr, HSV-1, y los enterovirus 71.

Mielitis transversa aguda sin meningitis

En la mayor parte de los casos, esta forma de mielitis afecta a adolescentes en quienes los síntomas aparecen 1 a 2 semanas después del episodio infeccioso. No obstante, debe siempre recordarse que no es infrecuente que una mielitis o exacerbaciones de esclerosis múltiple sean precedidas por un episodio infeccioso usualmente de las vías respiratorias superiores. Además, las infecciones virales pueden ser bifásicas con una primera fase de viremia y la segunda de síntomas neurológicos.

Encefalomielitis aguda diseminada

Esta entidad se observa con mayor frecuencia después de un exantema infantil, vacunaciones o infecciones de las vías respiratorias superiores, en la mayor parte de los casos de origen viral.

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico diferencial de estos pacientes deben incluirse las lesiones por radioterapia, lesiones vasculares en la distribución de la arteria espinal anterior, enfermedades del tejido conectivo tales como la sarcoidosis, la enfermedad de Behçet, el síndrome de Sjögren, y el lupus, aunque con alguna frecuencia los pacientes también pueden desarrollar cuadros de mielitis transversa.

INFECCIÓN POR VIRUS DEL GRUPO HERPES

Hay ocho tipos de virus herpes humanos (HSV del inglés *Herpes simplex virus*): HSV-1, HSV-2, varicela zóster,

Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes linfotrópico, virus de la roseola, y el virus asociado con el sarcoma de Kaposi. La infección primaria por cualquiera de ellos ocurre usualmente en la infancia; en muchos casos es asintomática o caracterizada por un eritema cutáneo o mucoso con afección infrecuente de otros órganos. Luego de la infección primaria, el virus entra en latencia en los ganglios o en el tejido linfoide. Con excepción del virus asociado al sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA, la reactivación de los virus herpes puede producir una o más de las siguientes complicaciones: meningitis, encefalitis, mielitis, vasculopatía, ganglioneuritis, necrosis retiniana y neuritis óptica. La enfermedad puede ser monofásica, recurrente o crónica. La infección por cada herpes virus causa anomalías clínicas y hallazgos neurorradiológicos diferentes.

Infección por HSV-1 y HSV-2

Este virus es la causa más frecuente de encefalitis esporádica en EUA, con una incidencia de 1 en 250 000 habitantes/año. Desde su descripción inicial en 1944, los hallazgos más llamativos en los estudios de anatomopatología de pacientes con esta forma de encefalitis son las lesiones en el lóbulo temporal con agregados linfocitarios y áreas de hemorragias (figura 10-10). En contraste con lo anterior, en pacientes menores de tres meses de edad, este virus tiende a producir un trastorno difuso del cerebro (Whitley y Gnann, 2002; Whitley, 2008a; Whitley, 2006a; Whitley, 2008b; Whitley, 2006b).

Datos epidemiológicos

La incidencia de esta enfermedad es similar en ambos sexos. Se observa una distribución bimodal con un tercio de los casos en personas menores de 20 años, y la mitad en mayores de 40 años. La encefalitis por herpes simple es causada por el HSV-1 en 90% de los casos. A pesar que los datos clínicos de la encefalitis por HSV-2 son indistinguibles de los de HSV-1, estudios recientes sugieren que los pacientes con formas leves o atípicas de encefalitis

tienen con mayor frecuencia infección por HSV-2. Alrededor de 75% de los casos parece deberse a reactivación del virus latente y el resto a una infección primaria.

Patología

Los cambios patológicos inducidos por el HSV incluyen distensión de las células infectadas seguida por degeneración nuclear. Estas células pierden la integridad de la membrana, lo cual lleva a la formación de células gigantes multinucleadas. A medida que se establece la respuesta inmunitaria ocurre una infiltración de células mononucleares. La encefalitis se caracteriza en los adultos por la presencia de áreas con inflamación aguda, hiperemia y/o hemorragias, localizadas principalmente en los lóbulos temporales. En el recién nacido, este virus produce una alteración difusa del cerebro. Las áreas paralímbicas pueden estar también afectadas. Luego de dos semanas, los cambios progresan a necrosis y licuefacción de las áreas cerebrales alteradas. A nivel microscópico, la afección temprana consiste en congestión de capilares y otros vasos pequeños de la corteza y sustancia blanca subcortical, con la formación de lesiones petequiales. La congestión perivascular es prominente durante la segunda y tercera semanas de infección, con la formación de nódulos gliales después de las dos semanas. Microscópicamente hay predominio de necrosis e inflamación, esta última dada por infiltrado mononuclear perivascular subaracnoideo difuso, gliosis, satelitosis y neuronofagia. A pesar que sólo está presente en 50% de los pacientes, las inclusiones intranucleares (inclusiones Cowdry tipo A) se observan con mayor frecuencia durante la primera semana y se caracterizan por tener una apariencia eosinofílica homogénea y por estar rodeadas por una zona clara no coloreada.

Fisiopatología

La infección por HSV-1 es transmitida por partículas en aerosol o por contacto directo con secreciones infecciosas. La adquisición del HSV-2 usualmente se debe a transmisión por vía genital; en estas circunstancias, el virus se replica en el conducto vaginal o en la piel del pene, con diseminación hacia los ganglios sacros. Para la aparición de la encefalopatía por herpes simple es esencial tener una fuente del virus en el SNC. El acceso del virus al SNC o, alternativamente, la reactivación de un virus presente previamente en el lóbulo temporal son fenómenos que aún no se comprenden. La patogénesis de la enfermedad en seres humanos, sobre todo la infección primaria, depende del contacto estrecho de un individuo susceptible con alguien que está excretando HSV. El virus entra en contacto con las superficies mucosas o abrasiones cutáneas y, de este modo, ocurre la infección. Luego viene la replicación viral en el sitio de la infección y el transporte de la cápside hacia las neuronas de la raíz dorsal de los ganglios, donde luego de otra replicación viral se establece el foco de latencia. En algunos casos, la replicación puede llevar a enfermedad grave del sistema nervioso central, pero en muchos casos la interacción entre el virus y el sistema inmunitario conduce al estado de latencia.

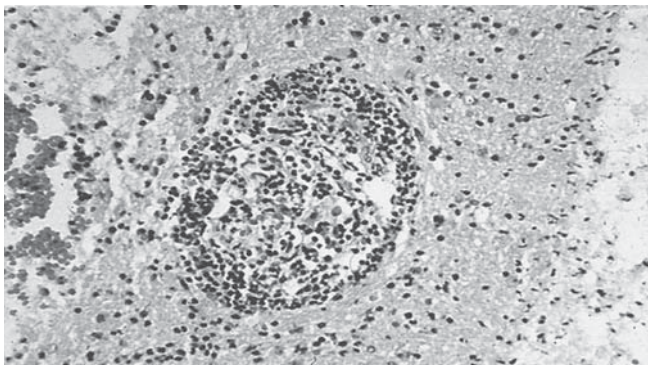


Figura 10-10. Encefalitis herpética. Estudio de anatomía patológica microscópica en un corte de cerebro de un paciente con diagnóstico de encefalitis herpética. Nótese la presencia de un infiltrado mononuclear perivascular y parenquimatoso. Magnificación 40X. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

Luego puede ocurrir una reactivación que implica proliferación del virus con afección mucocutánea. En ocasiones, la infección primaria puede ser sistémica como en la infección diseminada del recién nacido con insuficiencia multiorgánica, la enfermedad multiorgánica por embarazo y la infección diseminada del inmunosuprimido. La enfermedad multiorgánica es posiblemente el resultado de la viremia en un huésped incapaz de mantener la replicación a nivel de las mucosas.

La patogénesis de la encefalitis en pacientes mayores de tres años de edad es similar. Aunque tanto la infección primaria como una infección recurrente pueden causar alteración del sistema nervioso central, se calcula que una tercera parte de los casos de encefalitis por HSV es consecuencia de una infección primaria. La ruta de acceso del virus hacia el sistema nervioso central en la infección primaria es sujeta de debate, aunque clásicamente se han identificado a los nervios olfatorio y trigémino como la vía de entrada al cerebro. Lo anterior se encuentra apoyado por la distribución anatómica de los nervios del tracto olfatorio hacia el sistema límbico y por la recuperación del virus a partir del lóbulo temporal.

Las neuronas son el único sitio de latencia para el HSV-1 en el ganglio humano. Los estudios de ganglios de ratón infectados muestran DNA del HSV 1 en 1 a 30% de las neuronas. En los seres humanos, el número de copias de DNA del HSV-1 oscila desde 300 hasta 10 000 copias por 10^5 células en el ganglio del trigémino. La reactivación del HSV que conduce a la encefalitis herpética es un proceso fundamental en la patogénesis de esta enfermedad. Existe evidencia del virus latente en el tejido cerebral infectado; sin embargo, la reactivación del virus en este sitio no se ha comprobado. También se ha señalado que el virus se reactiva en la periferia antes de entrar al sistema nervioso central. La inmunidad del huésped desempeña un papel importante, pero no se ha definido por completo; es muy posible que el sistema nervioso central esté particularmente propenso a la infección por HSV dado que la diseminación intraneuronal puede eludir la respuesta inmunitaria del huésped. La encefalitis herpética no es más frecuente en los inmunosuprimidos que en los huéspedes normales, pero cuando ocurre en estos pacientes, la presentación es atípica con una progresión subaguda y deterioro progresivo.

Clínica

El inicio de la encefalitis herpética puede ser insidioso. En algunos casos se observan manifestaciones neuropsiquiátricas días antes de la aparición de la fiebre -hasta 40°C -, convulsiones y signos de déficit neurológico focal. Es una encefalitis necrohemorrágica que afecta en forma focal el lóbulo temporal o el área orbitofrontal. La frecuencia de cefalea y pleocitosis es más alta en pacientes con encefalopatía por herpes que en los cuadros que se asemejan a ésta. Las convulsiones focales o generalizadas ocurren en dos tercios de los casos con enfermedad confirmada. Sin embargo, los hallazgos clínicos no son específicos y no permiten hacer un diagnóstico empírico basado sólo en la presentación clínica.

Diagnóstico

El análisis del LCR es uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico de la encefalitis por HSV. Aunque el LCR puede ser normal en 10% de los casos, en la mayoría de los pacientes muestra aumento en la celularidad a expensas de linfocitos con incremento en la proteinorraquia. La glucosa puede ser normal o estar moderadamente disminuida. En cerca de la mitad de los pacientes es posible observar eritrocitos en el LCR. El electroencefalograma de aproximadamente 85% de los pacientes muestra la presencia de PLEDS (del inglés *Periodic Lateralized Epileptiform Discharges*), las cuales, aunque no son patognomónicas de encefalitis por HSV-1, sugieren con mucha fuerza el diagnóstico en el contexto de un cuadro clínico adecuado. La tomografía computarizada de cerebro demuestra la presencia de una lesión necrohemorrágica localizada con mayor frecuencia en el lóbulo temporal o en la región orbitofrontal con edema concomitante. Los estudios de IRM demuestran alteraciones antes que la tomografía axial computarizada (figura 10-11). Los pacientes con esta forma de encefalitis presentan un aumento en los títulos de anticuerpos séricos de casi cuatro veces. Un incremento en los anticuerpos neutralizantes con fijación del complemento es más específico de la enfermedad; sin embargo, este hallazgo sólo ocurre dos a tres semanas después de iniciada la encefalitis. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo es una prueba para el diagnóstico rápido de encefalitis herpética. La PCR para detección del DNA en el LCR tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98%. Recientemente, la PCR cuantitativa se ha aplicado para la evaluación del LCR de pacientes con encefalitis por HSV; al parecer, la carga viral en el LCR

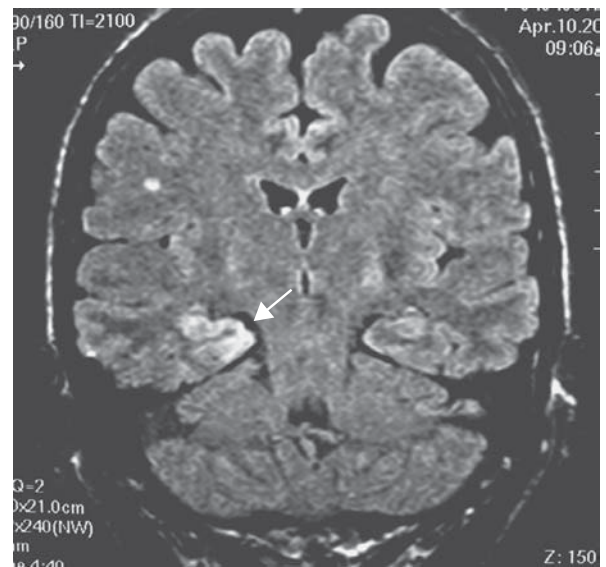


Figura 10-11. Encefalitis por herpes. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con diagnóstico de encefalitis herpética. Obsérvese la presencia de una lesión hiperintensa en el área temporal derecha (flecha).

se correlaciona directamente con la evolución clínica (Domingues *et al.*, 1998).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial deben incluirse infecciones bacterianas comunes, listeriosis, micosis (criptococcosis), micoplasmosis, tuberculosis, rickettsiosis, toxoplasmosis, meningococo, citomegalovirus, influenza A y echovirus, al igual que entidades no infecciosas como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad cerebrovascular, la encefalopatía tóxica, el síndrome de Reye y la leucodistrofia suprarrenal, entre otras. Además, deben incluirse las infecciones por arbovirus (encefalitis de San Luis, encefalitis equina occidental, encefalitis de California, encefalitis equina oriental), y por los virus de la parotiditis, Epstein-Barr, adenovirus, JC, coriomeningitis linfocitaria, y panencefalitis esclerosante subaguda. Por último, debe tenerse en cuenta que los virus HSV afectan el sistema nervioso también a nivel periférico, con cuadros de neuritis o incluso mielitis transversa. El cuadro de meningitis aséptica recurrente o síndrome de Mollaret, descrito por primera vez en 1944, se ha asociado tanto con HSV-1 como con HSV-2 (Picard *et al.*, 1993).

Tratamiento

Para el tratamiento de estos pacientes debe utilizarse aciclovir en dosis de 30 mg/kg/día durante 14 a 21 días. La biopsia cerebral se recomienda en casos que no responden a la terapéutica o en aquellas circunstancias en las cuales hay gran duda diagnóstica. Finalmente, debe tenerse en cuenta que la edad y el estado de conciencia son los factores pronósticos más fuertes en estos casos: el pronóstico es más desfavorable en pacientes mayores de 30 años o con deterioro del estado de conciencia.

Infección por el virus de la varicela zóster

El virus de la varicela zóster (VZV) causa la varicela, luego de lo cual entra en latencia en los nervios craneales, ganglios de la raíz dorsal y sistema nervioso autónomo. Decenios después, una disminución en la inmunidad específica del huésped conduce a la reactivación del virus que se manifiesta como un herpes zóster. La incidencia y gravedad de la infección por el VZV dependen de la inmunidad del huésped que puede estar alterada en pacientes que han recibido trasplantes, los que tienen cáncer o en aquellos con infección por VIH. La reactivación del VZV en el ganglio geniculado (VII par craneal) causa el síndrome de Ramsay Hunt, que incluye parálisis facial periférica y zóster ótico. Luego del zóster, el virus puede diseminarse hacia los vasos sanguíneos del cerebro, produciendo una vasculopatía focal o multifocal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos (Gilden *et al.*, 2007; Mueller *et al.*, 2008).

Manifestaciones neurológicas

En aproximadamente 1 a 3/1000 casos de infección por VZV se observan complicaciones neurológicas, incluyendo ataxia cerebelosa, encefalitis, mielitis transversa y síndrome

de Guillain-Barré (Schmutzhard, 2001), entre otras. Las complicaciones neurológicas en el paciente infectado con el VZV pueden ocurrir durante la erupción aguda o semanas después de la resolución de las lesiones cutáneas. Como se discutió anteriormente, estas complicaciones son más comunes en sujetos inmunosuprimidos, quienes con mayor frecuencia presentan cuadros de encefalitis, mielitis, leucoencefalopatía multifocal, zóster oftálmico con hemiparesia contralateral, lesiones cerebrovasculares del tallo encefálico, parálisis de los nervios craneales y necrosis retiniana aguda.

Diagnóstico

En los estudios del LCR de estos pacientes se encuentra pleocitosis linfocitaria. La RM con frecuencia demuestra la presencia de lesiones isquémicas secundarias a vasculitis. En estos pacientes, la vasculopatía de pequeños vasos causa desmielinización, en tanto que la oclusión de grandes vasos conduce a infartos cerebrales extensos. Algunos autores consideran que la combinación de estos dos tipos de lesiones es altamente sugerente de infección por el VZV (Weaver *et al.*, 1999). La vasculopatía en el paciente infectado con el VZV puede ocurrir sin lesiones cutáneas y, con frecuencia, su manifestación clínica la constituyen episodios de isquemia cerebral transitoria o de neuropatía isquémica. Es también común observar en la sustancia blanca lesiones redondeadas sin edema ni distribución vascular específica, las cuales son consideradas por algunos como altamente indicativas de encefalitis por el VZV. En el diagnóstico diferencial deben considerarse las lesiones por toxoplasma, las cuales se localizan con preferencia en la sustancia gris, y se hacen evidentes con el medio de contraste o con gadolinio; con gran frecuencia están rodeadas por un área de edema.

Tratamiento

La vasculopatía y la mielitis se tratan con aciclovir intravenoso (10 a 15 mg/kg cada 8 h) por 10 a 14 días. El papel de la terapéutica antiviral en pacientes con complicaciones de la varicela (p. ej., ataxia cerebelosa) no se ha estudiado de manera prospectiva; sin embargo, se recomienda la administración intravenosa de aciclovir. En pacientes inmunosuprimidos, el tiempo de tratamiento puede ser mayor (Gilden *et al.*, 2007; Mueller *et al.*, 2008).

Infección por el virus de Epstein-Barr (EBV)

Cerca de 1 a 5% de pacientes con infección aguda por EBV desarrolla complicaciones neurológicas. Es importante tener en cuenta que frecuentemente estos pacientes presentan síntomas neurológicos en ausencia de los síntomas y signos clásicos de faringitis y adenopatías, característicos de la mononucleosis infecciosa. Entre las complicaciones neurológicas más usuales se encuentran meningitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada, mielitis, parálisis de nervios craneales y encefalitis (Bloch y Glaser, 2007). También se observan neuropatías que se manifiestan como oftalmoplejía, plexopatía lumbosacra y neuropatía autónoma o sensorial. Históricamente, la

asociación del virus con la enfermedad neurológica se ha sugerido por un título positivo en plasma de anticuerpos heterófilos y luego por la presencia de DNA del EBV y/o anticuerpos antiEBV en el LCR.

El EBV permanece latente en las células B. Por lo tanto, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) continúa detectando la presencia del virus en las células B aun en ausencia de la enfermedad. Por lo anterior, para atribuir las manifestaciones neurológicas a la infección por EBV debe realizarse una PCR en LCR. Los pacientes con complicaciones posinfecciosas debidas al EBV tienen una baja carga viral y alto recuento de leucocitos en el LCR. La encefalitis se caracteriza por una intensa replicación viral e inflamación extensa, mientras que el linfoma del SNC se asocia con una respuesta inflamatoria limitada. Los linfomas del SNC relacionados con EBV son raros en pacientes inmunocompetentes. El EBV causa el linfoma primario del SNC en pacientes con SIDA y el trastorno linfoproliferativo postrasplante (Gilden *et al.*, 2007). No se dispone de un tratamiento antiviral efectivo para estos pacientes.

Infección por citomegalovirus (CMV)

El CMV produce manifestaciones neurológicas con mayor frecuencia en niños luego de la infección congénita, la cual en la mayor parte de los casos es asintomática. Algunos portadores desarrollan sordera neurosensorial y discapacidad intelectual. Otras complicaciones incluyen microcefalia, convulsiones, hipotonía y espasticidad. La evolución natural de la encefalitis por CMV fue descrita por primera vez en pacientes inmunosuprimidos por trasplante renal y de médula ósea. En pacientes con SIDA, el CMV puede causar encefalitis, mielitis, retinitis y polirradiculitis. El LCR puede mostrar pleocitosis neutrofílica o mononuclear, con aumento de las proteínas e hipogluorraquia. Los estudios de IRM pueden demostrar realce del epéndimo ventricular. En los estudios anatomopatológicos se detectan nodulos gliales e inclusiones citomegálicas en "ojo de búho", localizadas en el tejido cerebral y en los vasos sanguíneos (figura 10-12).

El CMV tiene un genoma que es casi el doble de los otros virus del grupo herpes y que contiene más de 200

genes. Durante la infección primaria, el virus se replica en los leucocitos y el endotelio vascular, después de lo cual entra en latencia, principalmente en las células madre de la médula ósea y células mieloides. La reactivación y diseminación de la infección ocurre en casos de inmunosupresión, diferenciación de células madre latentes infectadas o en trasplantes alogénicos. Luego de su reactivación, el CMV evade el sistema inmunitario suprimiendo la respuesta mediada por HLA-I y HLA-II, bloqueando la apoptosis y secuestrando quimocinas. No hay pautas basadas en la evidencia para el tratamiento de la infección del SNC por CMV. Se han desarrollado pautas y recomendaciones para el tratamiento de CMV en pacientes adultos con SIDA, las cuales incluyen ganciclovir intravenoso, foscarnet intravenoso o la combinación de ambos. Para un análisis del tratamiento del paciente con infección por CMV se refiere al lector al capítulo de este libro dedicado al estudio de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH y SIDA.

Infección por el virus herpes humano 6 (HHV-6)

El virus herpes humano-6 (HHV-6, del inglés *human herpes virus-6*) es ubicuo y la causa de la roseola, enfermedad exantemática frecuente en la infancia (Astriti *et al.*, 2006). Estudios subsecuentes han establecido la existencia de dos variantes de HHV-6: A y B. Más de 90% de la población adulta está infectada por el HHV-6. Con excepción del exantema súbito de la infancia, el HHV-6 causa enfermedad principalmente en inmunosuprimidos (Kong *et al.*, 2003). Las complicaciones neurológicas resultan de la invasión directa del SNC con monocitos infectados por el virus. Lo anterior se encuentra respaldado por el hallazgo del DNA del HHV-6 en el LCR de pacientes con convulsiones febriles. El HHV-6 puede causar encefalitis en personas con trasplantes de médula ósea o de células madre, quienes pueden desarrollar una encefalitis límbica. El diagnóstico se confirma mediante la detección del HHV-6 en el LCR. EL HHV-6 entra en latencia en las células de la línea monocito-macrófago, y la detección del DNA del virus en el LCR refleja la reactivación de una fase latente. El HHV-6 expresa citocinas

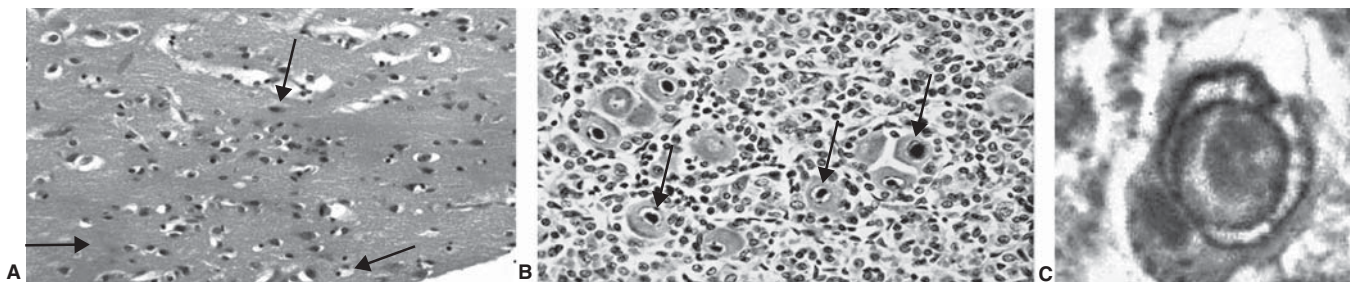


Figura 10-12. Encefalitis por citomegalovirus **A)** Tinción de hematoxilina y eosina que demuestra la presencia de un nódulo glial (flechas). **B)** y **C)** Coloración de PAS que muestra inclusiones neuronales intranucleares ovales con halo de cromatina periférica (flechas en B y magnificación en C). Cortesía: Drs. Fernando Velandia, Carlos Saavedra e Iván Mojica. Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

proinflamatorias que son tóxicas para los oligodendrocitos e inducen apoptosis por una vía independiente de las caspasas. Para el tratamiento de estos pacientes se ha utilizado el ganciclovir y el foscarnet, pero su eficacia se desconoce. También debe tenerse en cuenta que el cidofovir ha demostrado ser muy eficaz contra el HHV-6. No se ha observado una diferencia en la evolución clínica entre pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes.

Infección por el virus herpes humano 7 (HHV-7)

El HHV-7 es ubicuo y se adquiere en la infancia. Sólo existe un informe de encefalitis primaria por HHV-7 en un adulto inmunocompetente, y otro de meningitis y neuritis óptica en un paciente con trasplante de células madre. La infección en niños se ha asociado con convulsiones y encefalitis, luego de la detección de anticuerpos contra el virus a nivel intratecal.

Infección por el virus herpes humano 8 (HHV-8)

El HHV-8 se asocia con el sarcoma de Kaposi y, hasta el momento, no se han descrito manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por este virus.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA RABIA

El virus de la rabia corresponde al serotipo 1 de los siete del género *Lyssavirus*, el cual pertenece a los rhabdovirus. Al menos seis de estos virus se han aislado de murciélagos, y es posible que sea realmente un virus del murciélago que ha pasado a otras especies. Los lisavirus están constituidos por un núcleo que contiene el RNA, una proteína de nucleocápside, una fosfoproteína y una transcriptasa viral. La parte externa contiene la proteína matriz y una glucoproteína sobre la que se localizan los epítopes que inducen los anticuerpos neutralizantes.

Fisiopatología

Después de la infección inicial, hay un largo periodo de incubación que puede ir de 30 a 90 días. Se ha postulado que la unión neuromuscular es el principal sitio de entrada del virus a las neuronas (Lewis *et al.*, 2000). La infección de las fibras musculares, luego de la inoculación del virus, origina que el mismo se una a los receptores de acetil colina de la unión neuromuscular (Lentz *et al.*, 1982; Lewis *et al.*, 2000). El virus de la rabia se disemina desde los nervios periféricos y, en el sistema nervioso central, dentro de los axones por un transporte axonal rápido (12 a 100 mm/día). Este transporte axonal del virus ocurre exclusivamente en dirección retrógrada. Tanto en animales como en el hombre, la infección del SNC es seguida por una diseminación centrífuga del virus a otros órganos a través del sistema parasimpático. El virus infecta principalmente las neuronas. No obstante, en los vec-

tores de la rabia se ha documentado la infección de otros tipos celulares, incluyendo las glándulas salivales.

Patología

El cerebro de estos pacientes se encuentra edematizado con grados variables de infiltrado mononuclear. En el estudio de anatomía microscópica es posible encontrar, especialmente en el puente y en la médula, neuronofagia, colecciones de células microgliales -nódulos de Babe- y cuerpos de Negri, que son inclusiones eosinofílicas nucleadas que pueden observarse en los procesos dendríticos neuronales (figura 10-13). Estas inclusiones se encuentran en una mayor proporción de casos en el hipocampo y en las células de Purkinje.

Manifestaciones clínicas

Desafortunadamente, en un alto número de casos el diagnóstico de rabia sólo es considerado cuando es demasiado tarde o si existe el antecedente claro de exposición. Aunque no hay síntomas previos específicos, pueden encontrarse parestesias y dolor o prurito en el sitio de una mordedura que ya ha cicatrizado. Hay dos tipos de presentación: la rabia clásica y la paralítica. El nivel de conciencia está preservado durante más tiempo en pacientes con rabia que en aquellos con otros tipos de encefalitis virales. En la forma clásica se presentan periodos de hiperexcitabilidad separados por periodos de lucidez, con frecuencia acompañados por signos de disfunción autónoma. La hidrofobia (aerofobia) asociada con contracciones de los músculos del diafragma y otros músculos inspiratorios es un hallazgo clásico en 50 a 80% de los casos. La debilidad de los miembros inferiores ocurre tempranamente y es frecuente en la rabia paralítica con afectación de esfínteres y con pleocitosis en el LCR. La rabia paralítica puede confundirse con el síndrome de Guillain-Barré. La muerte ocurre por lo general al cabo de

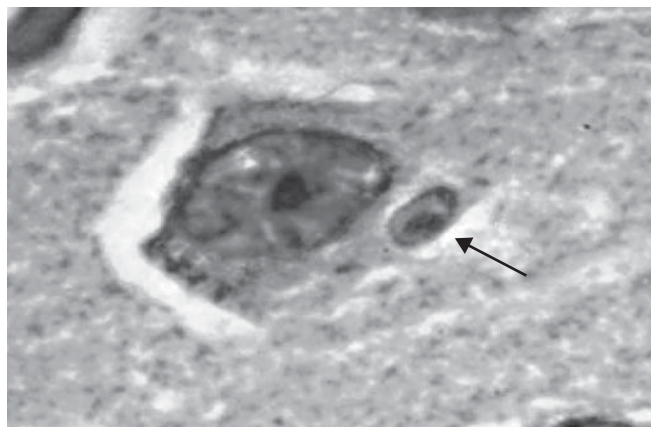


Figura 10-13. Rabia. Cuerpo de inclusión intracitoplasmático (Negri) en un paciente con rabia (flecha). Tinción de hematoxilina y eosina, magnificación X 100. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

pocos días, a pesar del tratamiento agresivo en cuidados intensivos. La falla multiorgánica es común.

Prevención

La rabia puede prevenirse eficazmente identificando la exposición, con un lavado de la herida y con las inmunizaciones activa (vacuna) y pasiva (inmunoglobulina humana). En el caso de una mordedura, cuando el animal es un perro o un gato, el virus puede estar presente en la saliva durante la enfermedad o incluso unos días antes de aparecer los síntomas, por lo cual los animales aparentemente saludables deben ser aislados y mantenidos en observación durante 10 días. La administración de la vacuna al animal no se recomienda durante este período de observación, dado que los efectos de la misma pueden confundirse con los de la rabia. Los animales deben ser valorados por parte un veterinario, y ante el primer signo de enfermedad, debe notificarse a la autoridad de salud correspondiente. Además, si los signos sugieren rabia, el animal debe ser sacrificado. Si éste es agresivo debe ser sacrificado inmediatamente para realizar los correspondientes análisis de anatomopatología. Debe tenerse en cuenta que otros animales, como el murciélago, pueden transmitir la rabia.

Se dispone de dos tipos de productos inmunizantes contra la rabia: la vacuna antirrábica y la inmunoglobulina. La vacuna antirrábica induce una inmunidad activa que incluye la producción de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos requieren aproximadamente 7 a 10 días para desarrollarse y confieren inmunidad durante dos años. En contraste, la inmunoglobulina produce una inmunidad pasiva rápida que persiste sólo durante un periodo limitado (cerca de 21 días).

La profilaxis posexposición es una urgencia, en la cual el médico debe evaluar dos factores: el tipo de exposición y las características de la mordedura. En cuanto al tipo de exposición, debe considerarse que la rabia sólo se transmite cuando el virus es introducido por mordeduras o heridas abiertas en la piel o mucosas. Si no hubo exposición (no mordedura o exposición que no fue mordedura), la profilaxis no es necesaria. Acerca de las características de la mordedura, cualquier penetración de la piel por los dientes se considera exposición por mordedura. Todas las mordeduras, independientemente de su localización, representan un riesgo potencial de rabia. Las mordeduras de algunos animales, como murciélagos, pueden pasar desapercibidas. Además, la transmisión entre seres humanos sólo se ha informado en ocho casos de pacientes que recibieron trasplante de córnea, en Tailandia, India, Irán, EUA y Francia. Los roedores pequeños como hámsters, ratas, ratones, ardillas, liebres y conejos rara vez se infectan con rabia y no se considera que la transmitan a los seres humanos.

La profilaxis posexposición siempre incluye la administración de los anticuerpos (inmunoglobulina) y la vacuna, excepto en personas que ya han recibido el esquema completo de vacunación. La inmunoglobulina se aplica una sola vez al inicio de la profilaxis a personas que no han sido vacunadas. Es importante recordar que puede

aplicarse hasta siete días después de la administración de la primera dosis de la vacuna. La posología recomendada es de 20 UI/kg (para todos los grupos de edad). La vacuna debe iniciarse junto con la inmunoglobulina a razón de cinco dosis de 1 mL por vía IM. La primera dosis debe administrarse lo más pronto posible luego de la exposición, las dosis adicionales se aplican a los días 3, 7, 14 y 28. En adultos, la administración es deltoidea y en los niños también se puede usar la cara anterolateral del muslo. Nunca se debe aplicar a nivel glúteo porque esta vía origina bajos niveles de títulos neutralizantes. Dadas las consecuencias potenciales de no tratar adecuadamente una exposición rábica y debido a la falta de evidencia de anomalías fetales con la vacunación, el embarazo no se considera una contraindicación para la profilaxis (Manning *et al.*, 2008).

POLIOMIELITIS

Datos epidemiológicos

La enfermedad conocida como poliomiélitis ha existido desde tiempos remotos, aunque el agente causal fue aislado en 1909 por Landsteiner y Pooper. La poliomiélitis puede ser causada por tres cepas de virus: polio tipos 1, 2 y 3. Se reconocen tres formas de la enfermedad clínica: parálisis, meningitis aséptica y enfermedad febril leve. Antes de la introducción de la vacuna, el tipo 1 causaba 85% de la enfermedad paralítica. A finales del año 2000, 20 países todavía seguían siendo endémicos para poliomiélitis y se registraron 2 900 casos. El virus silvestre se concentra en el sudeste asiático y en algunas regiones de África. América fue certificada libre de poliomiélitis en 1994 (Howard, 2005).

Fisiopatología

La poliomiélitis es causada por un enterovirus de alta capacidad infecciosa, cuya principal vía de infección es el aparato gastrointestinal del hombre. Luego de la ingestión, el poliovirus se replica en la faringe e intestino desde donde es excretado. La transmisión es por vía fecal-oral. Después de la replicación inicial, durante 1 a 3 semanas en el tejido linfoide de la faringe e intestino, se produce la viremia; el virus llega al sistema nervioso central por vía sanguínea. Las células del cordón anterior de la médula espinal son susceptibles a la infección y pueden dañarse o, en las formas más graves, ser completamente destruidas (figura 10-14). Las lesiones observadas en el sistema nervioso central pueden extenderse hasta el hipotálamo y el tálamo. La neuronofagia es frecuente. En los casos menos graves se encuentra edema con alteración funcional temporal y recuperación.

Clínica

La fase inicial de la enfermedad se caracteriza por fiebre alta con faringitis, mialgia, anorexia, náuseas, vómito, cefalea y rigidez de nuca. Los factores que favorecen el

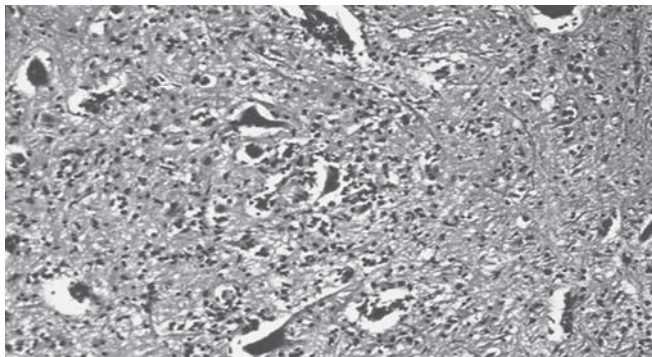


Figura 10-14. Polio. Estudio de anatomía patológica de la médula espinal en un paciente con diagnóstico de polio. Obsérvese la presencia de un infiltrado inflamatorio alrededor de las neuronas de las astas anteriores. Tinción de hematoxilina y eosina. Magnificación 40X. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

desarrollo de la poliomielitis espinal son poco claros, pero se cree que la actividad física e inyecciones intramusculares durante la fase inicial de la infección son importantes. El inicio de la poliomielitis espinal se asocia con mialgias y espasmos musculares intensos seguidos por la aparición de una parálisis flácida asimétrica en miembros inferiores que alcanza su máxima intensidad a las 48 horas. El virus continúa eliminándose en la saliva durante dos o tres días, y en las heces durante dos a tres semanas. La tasa de infección es extremadamente alta, pero es probable que 95% de las infecciones sean asintomáticas o se manifiesten como un resfriado leve (Howard, 2005). La forma bulbar pura con afección mínima de miembros inferiores puede ocurrir principalmente en niños, sobre todo en aquellos sin amígdalas. Esta forma de poliomielitis tiene una mortalidad alta debido a las alteraciones vasomotoras (hipertensión o hipotensión, choque, disfunción autónoma, disfagia, disfonía e insuficiencia respiratoria). El poliovirus también puede causar encefalitis aguda.

Diagnóstico

El LCR muestra incremento de las proteínas y pleocitosis con concentración normal de glucosa; el virus se aísla con frecuencia a partir de la nasofaringe y las heces. El diagnóstico molecular con PCR es la técnica de elección para identificar los serotipos y diferenciar entre poliomielitis silvestre y posvacunal. El diagnóstico diferencial incluye parálisis flácida por otros enterovirus (Coxsackie virus A7 y enterovirus 71), y encefalitis por artrópodos y flavivirus (encefalitis japonesa y fiebre del oeste del Nilo). El diagnóstico diferencial en pacientes con parálisis flácida incluye síndrome de Guillain-Barré, porfiria intermitente aguda, neuropatía por VIH, difteria e infecciones por *Borrelia* (enfermedad de Lyme), así como enfermedades de la placa neuromuscular tales como la miastenia y el botulismo.

Tratamiento

El tratamiento del ataque agudo incluye reposo absoluto, control del dolor y movimientos pasivos frecuentes

para prevenir las contracturas y la anquilosis de las articulaciones. La insuficiencia respiratoria aguda puede aparecer rápidamente, requiriendo intubación y soporte ventilatorio.

Inmunización

En 1949, se demostró que el poliovirus podía propagarse en cultivos celulares no neuronales; por este hecho se otorgó el premio Nobel a Enders, Robbins y Weller. A partir de esta observación se desarrolló la inmunización, inicialmente por Salk y luego por Albert Sabin. En 1956, la introducción de la vacuna trivalente redujo la incidencia de poliomielitis en USA en un 90%. En 1962, la vacuna oral de Sabin reemplazó a la vacuna de Salk dadas sus ventajas, a saber: ser más económica, su administración por vía oral y porque produce una infección atenuada de la bucofaringe y del intestino, estimulando así la producción de IgA secretora.

INFECCIÓN POR EL VIRUS JC

Datos epidemiológicos

El virus JC (siglas del nombre del paciente John Cunningham, de quien se aisló el virus por primera vez) es un poliomavirus que pertenece a la familia *Papovaviridae*, virus DNA con gran homología con el virus BK humano y el poliomavirus simiano SV 40. El virus JC es ubicuo en la población general y la infección ocurre tempranamente en la vida; los estudios serológicos demuestran que más de 75% de la población adulta está infectada.

Fisiopatología

La primoinfección es silenciosa y el virus JC generalmente no causa enfermedad alguna en la población sana. La transmisión y el modo de invasión del virus aún se desconocen. Al parecer, el virus persiste en el organismo (riñones, linfocitos B en la médula ósea, bazo), pero esta afirmación es aún objeto de controversia. En el caso de pacientes con una deficiencia inmunitaria, particularmente en la inmunidad celular, el virus JC se reactiva y se disemina por vía sanguínea hacia el cerebro a partir de órganos periféricos (riñones, médula ósea, ganglios y bazo) a través de los linfocitos B. Esta diseminación por vía hematogena concuerda con el hallazgo de las lesiones de desmielinización cerca de la unión entre las sustancias gris y blanca, donde se encuentran las arteriolas terminales de la circulación cerebral. Una vez en el cerebro, el virus infecta y lisa los oligodendrocitos desencadenando una verdadera desmielinización (figura 10-15).

Manifestaciones clínicas

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) es una afección subaguda desmielinizante del sistema nervioso central cuyo agente causal es un poliomavirus, sobre todo el virus JC, y excepcionalmente el virus BK o el SV40.

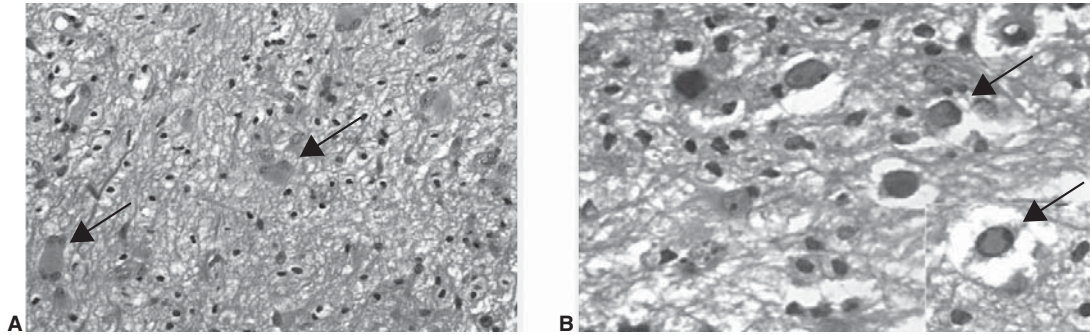


Figura 10-15. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Estudio de anatomía patológica de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva. Nótese la presencia de astrocitos gigantes deformados (A) y de oligodendrocitos agrandados con apariencia de vidrio martillado (B). Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

Datos epidemiológicos

La LEMP se consideraba una complicación rara de las enfermedades hematológicas malignas hasta que se describió el primer caso en el contexto de la infección por VIH y se reconoció como enfermedad definidora del SIDA. De acuerdo con lo anterior, según datos de necropsia su incidencia es del 5 a 7% en personas con VIH. Además, se han informado casos de LEMP asociados al uso de natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. El aumento en la incidencia de LEMP en pacientes con VIH puede explicarse por múltiples factores, incluidos un aumento en la transcripción del virus JC por la proteína Tat del VIH, un potencial efecto inductor de la transcripción del virus producido por el CMV, y el hecho de que la reacción inmunitaria a nivel del SNC secundaria al VIH puede favorecer la penetración de linfocitos B infectados con el virus JC.

Fisiopatología

La LEMP es el resultado de la infección y lisis de los oligodendrocitos, lo cual conduce a una verdadera desmielinización y a la pérdida de la función neuronal; se caracteriza por una alteración de la sustancia blanca con mayor afección de las regiones parietooccipitales. Sin embargo, y sobre todo en pacientes con VIH, puede alterar la sustancia gris hasta en 56% de los casos. La LEMP ocasiona típicamente una afección bilateral pero asimétrica de la sustancia blanca cerebral y/o cerebelosa. Las lesiones también pueden localizarse a nivel de tronco del encéfalo. Desde el punto de vista macroscópico, las lesiones corresponden a zonas de desmielinización fácilmente visibles con coloraciones para mielina (Bodian Luxol y tinción de Loyez con laca) con preservación axonal relativa. Además, existe una gliosis astrocitaria con la presencia de astrocitos voluminosos y deformes. También se pueden identificar inclusiones intranucleares en los oligodendrocitos. En los estudios de histología se observan lesiones necróticas o cavitarias que, cuando son recientes, poseen macrófagos con citoplasma espumoso. La inmunohistoquímica y la hibridación *in situ* o la microscopía electrónica permiten poner en evidencia el virus en el núcleo de los oligodendrocitos (figura 10-15).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del paciente con LEMP son insidiosas, caracterizadas en muchos casos por un déficit neurológico focal que evoluciona lentamente, seguido de manifestaciones multifocales también progresivas. Debido a la preferencia de las lesiones desmielinizantes por las áreas parietooccipitales, en aproximadamente 35 a 45% de los casos los primeros síntomas son visuales (caudantopsia o hemianopsias, agnosia visual, síndrome de Balint, ceguera cortical, entre otros). Los síntomas de déficit motor también son frecuentes (en alrededor de 26% de los casos), encontrándose monoparesias, hemiparesias, hemiplejías, o en ocasiones problemas motores de origen central pero con características clínicas de afección del nervio periférico. En casi una tercera parte de los pacientes se observan alteraciones cognitivas que incluyen cambios de la personalidad, confusión mental, problemas de memoria, inatención, afasia, agrafia, discalculia, síndrome de la mano extraña, entre otros. En algunos casos los síntomas clínicos son similares a aquellos observados en pacientes con una demencia. Los síntomas sensoriales (10 a 20% de los pacientes) y cerebelosos (10 a 15% de los casos) son más frecuentes en pacientes con VIH. En 5 a 7% de los casos se observan síndromes convulsivos, especialmente en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. Es importante recordar que en general estos pacientes no manifiestan cefalea, fiebre o signos de hipertensión intracraneal.

Diagnóstico

El diagnóstico certero de LEMP se obtiene mediante el estudio histopatológico del tejido cerebral infectado. La tomografía axial computarizada suele ser normal al principio de la enfermedad y esa discordancia entre unas imágenes normales y la presencia de síntomas y signos neurológicos focales es ya evocadora del diagnóstico. Los estudios de imágenes por resonancia magnética demuestran en las secuencias T1 la presencia en la sustancia blanca parietooccipital de lesiones hipointensas en forma de U, con límites muy netos que siguen a las circunvoluciones cerebrales. En la mayor parte de los casos, estas lesiones son multifocales, sin edema perilesional, ni efecto

de masa o realce con gadolinio. En las secuencias de T2, estas lesiones son hiperintensas. En pocas ocasiones se observa realce con gadolinio en la periferia de las lesiones, lo cual se ha considerado como secundario a la presencia de una reacción inmunitaria. La punción lumbar no aporta por sí misma elementos positivos para facilitar el diagnóstico de LEMP; el diagnóstico serológico es de poca relevancia dada la alta prevalencia de anticuerpos anti-JC en los adultos y la alteración de la respuesta inmunitaria que está presente con mucha frecuencia en estos pacientes. La PCR en LCR tiene una sensibilidad del 74 al 92% con una especificidad del 92 al 100%. Sin embargo, el valor predictivo de una PCR positiva en LCR en ausencia de signos clínicos o radiográficos se desconoce.

Pronóstico

La evolución de la LEMP es variable según los individuos y, además, puede haber cepas con diferente virulencia; sin embargo, en gran parte de los casos hay una agravación ineluctable y la muerte ocurre en promedio a los nueve meses en pacientes VIH negativos y en cuatro meses en casos asociados con SIDA. No obstante, hay casos con sobrevida que llega incluso a varios años.

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento específico que haya demostrado formalmente su eficacia. Hay algunos casos aislados de mejoría clínica con estabilización clínica luego de altas dosis de zidovudina, citosina arabinósido, interferón alfa o beta, y prednisona, pero ningún estudio ha demostrado una verdadera eficacia. El valor del cidofovir está en evaluación, si bien hay algunos informes anecdóticos de mejoría con este tratamiento.

INFECCIONES POR ARBOVIRUS

La palabra arbovirus, del inglés *arthropod-borne viruses*, representa un grupo de virus que se transmite a huéspedes susceptibles a través de mosquitos, garrapatas o moscas. Estos virus se multiplican en los tejidos de los artrópodos y son transmitidos a los seres humanos a causa de las picaduras del insecto. Los principales síndromes clínicos causados por los arbovirus son: enfermedad febril sistémica, fiebres hemorrágicas, encefalitis, y enfermedad poliarticular. Las encefalitis son causadas principalmente por alfavirus (encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental y encefalitis equina venezolana), flavivirus (encefalitis japonesa, encefalitis del Valle de Murray, encefalitis del oeste del Nilo, encefalitis de San Luis y encefalitis por picadura de garrapatas) y flebovirus (fiebre del Valle del Rift y encefalitis de Toscana). Las principales características de estas entidades se resumen en el cuadro 10-11.

INFECCIONES CAUSADAS POR RETROVIRUS

Los retrovirus son virus encapsulados que pertenecen a la familia *Retroviridae*. Tienen un genoma de RNA y se

replican utilizando una enzima viral llamada transcriptasa reversa cuya función principal es transcribir el RNA viral en DNA, el cual es incorporado en el genoma del huésped por una enzima denominada integrasa. Lo anterior lleva a que el virus se replique como parte del DNA normal de la célula huésped. A continuación se discuten las características más importantes producidas por uno de estos retrovirus, el HTLV-1 (de las siglas en inglés *Human T Cell Lymphoma Leukemia Virus*). HTLV-1 ha sido clasificado en varios subtipos virales dependiendo de las diferencias en las secuencias del gen *env* del DNA proviral y de la región LTR (del inglés *Long Terminal Repeat*). Los subtipos incluyen el A, conocido como el subtipo cosmopolita y que se encuentra en el Japón y muchas áreas endémicas alrededor del mundo; los subtipos B, D, y F de África, y el subtipo C de Melanesia.

INFECCIÓN POR HTLV-1

Datos epidemiológicos

El HTLV-1 fue el primer retrovirus asociado con enfermedad humana. Las dos enfermedades comúnmente asociadas con la infección por este retrovirus son el linfoma de células T del adulto y la mielopatía relacionada con el HTLV-1/Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP del inglés *HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*). Aunque el número exacto de personas seropositivas para HTLV-1 no se conoce, se estima que entre 15 y 20 millones de personas viven con HTLV-1 en el mundo. La seroprevalencia difiere según la región geográfica, las características sociodemográficas, la composición de la población y los comportamientos de riesgo de los individuos. Por ejemplo, seroprevalencias tan altas como de 37% se han informado en algunas poblaciones del sureste japonés. La mayor parte de datos de prevalencia de HTLV-1 se han obtenido a partir de estudios de poblaciones de donantes de sangre (bajo riesgo) y poblaciones seleccionadas como mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades neurológicas y hematológicas, familiares de pacientes infectados, nativos de zonas especiales y algunos grupos aislados como los usuarios de drogas intravenosas, que en general no representan la población general.

Varios comportamientos individuales y exposiciones se han asociado con seropositividad para HTLV-1 y corresponden a los modos de transmisión conocidos: madre-hijo (principalmente a través de la lactancia materna), sexual y parenteral (a través de transfusión de productos sanguíneos celulares infectados o por el uso compartido de agujas y jeringas). La infección tiende a centrarse en familias o a nivel de comunidades y la seroprevalencia disminuye a lo largo de las generaciones de personas que migran desde zonas endémicas hacia no endémicas. Esta observación sugiere la presencia de factores biológicos o sociales que influyen en la transmisión del HTLV-1.

La transmisión de madre a hijo ocurre en 20% de la descendencia de las mujeres infectadas y se relaciona con

Cuadro 10-11. Principales arbovirus con manifestaciones en el sistema nervioso central

	Virus	Distribución geográfica	Transmisión	Entidad	Clínica	Dx	Epidemiología	Control y tratamiento
Encefalitis equina occidental	Alfavirus	Norteamérica Argentina, Brasil, México, Guyana	Mosquito <i>Culex tarsalis</i>	Necrosis neuronal, inflamaciones perivasculares y meníngea	La mayoría son asintomáticos, incidencia 1 en 1 000 adultos y 1 en 50 niños, tasa de mortalidad 3 a 7%, incubación 5 a 10 días	<i>Post mortem</i> en biopsia, o LCR. Recientemente IgM	El virus circula en más de 75 especies de aves silvestres y domésticas	
Encefalitis equina oriental	Alfavirus	Este de EUA, México, Panamá, Brasil, Guyana, Venezuela y Argentina	Mosquitos: <i>Culiseta melanura</i> , <i>Cs. morsitans</i> , <i>Ae. sollicitnas</i> y <i>Ae. taeniorhynchus</i>	Necrosis neuronal, inflamaciones perivasculares y meníngea en corteza, puente e hipocampo; más grave en tálamo y ganglios basales	Es la más grave de las encefalitis por Arbovirus, la encefalitis ocurre en 5% o más de los infectados con mortalidad del 50 a 75% y secuelas importantes en los sobrevivientes, período de incubación 7 a 10 días, inicia con enfermedad febril que evoluciona a encefalitis en 2% de adultos y 6% de niños, con cefalea, meningismo, convulsiones y coma	Virus rara vez aislado en el prodromos, se dx en biopsia <i>post mortem</i> o con detección de aumento de anticuerpos IgM	Transmisión mantenida por pájaros y mosquitos. La infección en caballos y seres humanos es accidental, pero con alta mortalidad	No hay tratamiento específico
Encefalitis equina venezolana	Alfavirus, varios subtipos	Venezuela, Trinidad, Colombia, Brasil y Panamá	<i>Ae. serratus</i> , <i>Ae. taeniorhynchus</i> , <i>Culex sp.</i>		La mayoría de las infecciones son leves y transitorias, periodo de incubación 2-5 días, fiebre súbita, escalofrío, cefalea y mialgia; en algunos casos progresa a afección del SNC, con rigidez nuchal, convulsiones, coma y parálisis flácida o espástica. Leucopenia, trombocitopenia, pleocitosis y aumento de proteínas en LCR. Puede haber diseminación aérea	Aislamiento en sangre y frotis faríngeo. PCR en sangre, IgM positiva en suero luego de una semana	El virus circula en pequeños mamíferos; en temporadas lluviosas, por el aumento en el número de mosquitos, el caballo actúa como amplificador; los casos equinos preceden a los humanos y la mayoría desarrollan inmunidad	No hay tratamiento específico; sólo medidas de soporte
Encefalitis del Valle de Murray	Flavivirus	Australia y Nueva Guinea	<i>Culex annulirostris</i>	Infiltrado perivasculares en sustancia gris	La mayoría son asintomáticas, sólo 1 en 500 desarrolla encefalitis, período de incubación entre 1 a 3 semanas	PCR en LCR en los primeros días, sueros pareados al inicio y a las 2 a 3 semanas muestran incremento de títulos de anticuerpos	El virus se mantiene en un ciclo que involucra mosquitos y aves	Tratamiento de soporte. No hay vacuna
Encefalitis japonesa	Virus EJ	Japón, Siberia, Corea, China, Filipinas, Sudeste Asiático, Sri Lanka, India, Nepal	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	Necrosis y áreas de pequeñas hemorragias con infiltrado perivasculares en la sustancia gris de la corteza, tálamo, tronco cerebeloso y cordón anterior de la médula espinal	Muchas son asintomáticas, la encefalitis ocurre 1 de cada 300 infecciones, con una mortalidad del 10 a 25%, pero aumenta al 50% si el paciente entra en coma. Período de incubación es de 6 a 16 días	El virus se ha cultivado de LCR en casos graves, se puede usar PCR en LCR, sangre y cerebro. IgM es + en suero en 80% de los casos	Principal fuente de infección: campos de arroz donde se encuentra el vector que se infecta a partir de cerdos y pájaros	Tratamiento de soporte. Algunos informes de tratamiento con IFN- α . Prevención con vacuna inactivada de la cepa Nakayama 3 dosis día 0, 7 y 28
Encefalitis de San Luis	Flavivirus de 30 a 40 nm	Norteamérica, Jamaica, Centro América, Brasil y Argentina	<i>Culex sp.</i>		La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero cuando se manifiesta es con encefalitis y menos con meningitis. Mortalidad del 7%. Período de incubación 6 a 16 días, inicio súbito con fotofobia, fiebre y cefalea, ataxia, parálisis de nervios craneales y 60% con tremor de intención. Síntomas neuropsiquiátricos tardíos	LCR con pleocitosis linfocitaria con aumento de proteínas. Dx serológico muestra incremento de anticuerpos. IgM en LCR	Brotos urbanos por <i>Culex quinquefasciatus</i> y <i>Culex tarsalis</i> causa brotes rurales, las epidemias ocurren al final del verano y principios de otoño	Tratamiento de soporte. IFN- α mejora la sobrevida en modelos animales

la carga de provirus, los títulos de anticuerpos y la lactancia prolongada. Al igual que con otras infecciones de transmisión sexual, la seropositividad para HTLV-1 se asocia con relaciones sexuales no protegidas, múltiples compañeros sexuales y presencia de úlceras genitales. Varios estudios han postulado que es mayor la eficiencia en la transmisión varón a mujer que a la inversa. Sin embargo, el modo de transmisión más eficiente es la exposición intravenosa. El mayor riesgo antes de hacer las pruebas para HTLV-1 ocurría con transfusión de conglomerado de glóbulos rojos, sangre entera y plaquetas. El riesgo de seroconversión luego de transfusión con productos sanguíneos contaminados va del 40 al 60%, con un tiempo de seroconversión de entre 51 a 65 días. La adquisición de HTLV-1 puede asociarse con HAM/TSP, algunas veces luego de un periodo de incubación corto.

Una secuencia de eventos muy interesante llevo a establecer la asociación entre HTLV-1 y HAM/TSP. La observación en Martinica y Jamaica reveló una prevalencia inusual de paraplejía espástica en los servicios de neurología, en donde los pacientes presentaban un proceso de debilitamiento caracterizado por una paraparesia espástica de inicio lento con alteración de los esfínteres y grados variables de disfunciones propioceptiva y sensitiva. Los estudios de prevalencia, primero en Martinica y luego en Jamaica y Japón, indicaron la presencia de anticuerpos contra HTLV-1 en una alta proporción de los pacientes con el síndrome. La paraparesia espástica tropical no tiene predilección por sexo o edad, aunque su desarrollo clínico es lento y gradual. Tumaco, en la costa del Pacífico de Colombia, constituye uno de los focos endémicos de paraparesia espástica tropical más grandes del mundo, con una tasa de prevalencia de 98/100 000. También se ha informado sobre casos de paraparesia espástica tropical en la mayoría de las islas del Caribe, incluyendo República Dominicana, Jamaica, Haití, Bahamas, Puerto Rico, Guadalupe, Martinica, Trinidad y Tobago, Santa Lucía y Grand Turk. El HTLV-1 se transmite de madre a hijo a través de la lactancia, pero vías similares a las descritas para la infección con el virus del SIDA también pueden desempeñar un papel importante

Manifestaciones clínicas

Entre los factores que han ayudado a considerar al HTLV-1 como la causa de HAM/TSP se encuentran el aislamiento del HTLV-1 del LCR de pacientes con HAM/TSP, la síntesis intratecal de anticuerpos contra HTLV-1 en algunos pacientes con esta enfermedad, la detección del genoma del retrovirus en el tejido afectado, y la observación de que HAM/TSP se presenta luego de transfusión a un receptor seronegativo con productos de un donante HTLV-1 positivo. Aunque más de 90% de las personas infectadas por el HTLV-1 siguen siendo portadoras asintomáticas, un gran número de enfermedades se relacionan ahora con la infección por HTLV-1, incluyendo HAM/TSP, uveítis, artritis, dermatitis infecciosa, alveolitis, polimiositis, neuropatía y el síndrome de Sjögren. En raras ocasiones, la infección por HTLV-1 se presenta con lesiones cerebrales y neuropatía o miopatía y sin altera-

ción en la médula espinal. La presentación clínica de HAM/TSP se caracteriza por debilidad, espasticidad e hiperreflexia de los miembros inferiores, con síntomas sensoriales que son variables o que pueden estar ausentes. El curso es progresivo, llevando al paciente a requerir de asistencia para caminar y eventualmente la silla de ruedas, y con la tendencia, en las fases más avanzadas, de afectar en algún grado los miembros superiores. Los pacientes también presentan dolor lumbar, vejiga espástica con incontinencia o retención urinaria, trastornos del hábito intestinal e impotencia. Es importante tener en cuenta que el HTLV-1 puede causar polimiositis y neuropatías que tal vez dificulten el hallazgo clínico de clono e hiperreflexia. En el cuadro 10-12 se resumen las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con HAM/TSP.

Patología

En los estudios de patología de estos pacientes se encuentra una infiltración mononuclear en las sustancias

Cuadro 10-12. Características clínicas más comunes en el paciente con mielopatía asociada con HTLV-1/paraparesia espástica tropical

Edad y sexo

Casi siempre es esporádica, algunas veces familiar, predomina en mujeres adultas

Inicio

Insidioso

Manifestaciones neurológicas frecuentes

Paraparesia espástica crónica, que usualmente progresa de manera lenta, pero de manera estática luego de la progresión inicial

Debilidad de miembros inferiores de predominio proximal

Alteraciones vesicales (tempranamente), estreñimiento (tardío), disminución de la libido

Los síntomas sensitivos son más prominentes que los signos físicos objetivos

Dolor lumbar bajo con irradiación hacia las piernas

Alteración de la sensibilidad vibratoria

Hiperreflexia de miembros inferiores, a menudo con clonus y signo de Babinski

Hiperreflexia de miembros superiores, los signos de Hoffman y Tromner son frecuentes sin debilidad

Manifestaciones neurológicas menos frecuentes

Signos cerebelosos, atrofia óptica, ceguera, nistagmo, otros déficits de pares craneales, temblor de manos

Otras manifestaciones

Atrofia muscular, fasciculaciones, polimiositis, neuropatía periférica, polirradiculopatía, neuropatía craneal, meningitis, encefalopatía

Manifestaciones sistémicas no neurológicas

Alveolitis pulmonar, uveítis, síndrome de Sjögren, artropatía, vasculitis, ictiosis, crioglobulinemia, gammapatía monoclonal, leucemia o linfoma de células T

Criterios de laboratorio

Presencia de anticuerpos antiHTLV-1 o antígenos en sangre o LCR

LCR puede mostrar pleocitosis linfocitaria leve

Linfocitos lobulados en sangre y/o LCR

Aumento leve a moderado de proteínas en LCR

Aislamiento del virus de sangre y/o LCR si es posible

gris y blanca del cordón espinal torácico con grave degeneración de la sustancia blanca y fibrosis, lo cual se piensa que es causado por la respuesta inmunitaria a la infección por HTLV-1 en personas crónicamente infectadas.

Diagnóstico

Los estudios de imágenes por resonancia magnética revelan lesiones en la sustancia blanca de la médula torácica, hiperintensas en T2, similares a las observadas en la esclerosis múltiple. Sin embargo, en los casos tempranos, los estudios de IRM pueden ser normales. El tamizaje serológico para la detección de anticuerpos antiHTLV puede hacerse por inmunoensayo enzimático (EIA por las siglas en inglés *Enzymatic Immunoassay*) o mediante pruebas de aglutinación. El EIA de primera generación se basa en lisado viral y frecuentemente pueden dar falsos positivos. El EIA de segunda generación usa proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos que, a pesar de tener mejor desempeño, siempre debe ir seguido de una prueba confirmatoria para eliminar los falsos positivos y discriminar los diferentes tipos de HTLV. Las pruebas confirmatorias incluyen la inmunofluorescencia indirecta y la técnica Western blot, cuyos problemas pueden ser la aparición de resultados indeterminados y que no pueden discriminar entre HTLV-1 y HTLV-2. En los casos indeterminados puede ser necesaria la PCR para diagnosticar definitivamente la infección (Verdonck *et al.*, 2007).

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico deben ser descartadas lesiones de la médula espinal causadas por enfermedades más comunes. Éstas incluyen la mielitis transversa posinfecciosa o relacionada con vasculitis por lupus, la sarcoidosis, tumores del canal espinal o infiltrativos intramedulares, malformaciones vasculares, infecciones por espiroquetas -enfermedad de Lyme en áreas de alto riesgo- y síndromes de paraparesia espástica hereditaria. La infección por HTLV-1 puede coexistir con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH- y esta relación debe descartarse en pacientes de alto riesgo. Las pruebas electrofisiológicas -electromiografía y velocidades de conducción- pueden ayudar a establecer la presencia de polimiositis o neuropatías vinculadas con el HTLV-1.

Tratamiento

El tratamiento para HAM/TSP ha incluido esteroides, otros inmunosupresores, altas dosis de vitamina C, interferones y terapéutica de sostén con antiespasmódicos y fisioterapia. Desafortunadamente, ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo.

especie *pallidum*, perteneciente al orden *Spirochaeteceae*, familia Espiroquetas. Son bacterias con una estructura en forma de espiral (*trepo* = girar; *nema* = hilo). El único huésped natural es el ser humano, quien desarrolla una enfermedad infectocontagiosa de evolución aguda y crónica. La afección del SNC se observa en aproximadamente 10% de los pacientes, puede ocurrir en cualquier estadio de la infección, y en la tercera parte de los casos progresa hasta un estadio avanzado conocido como neurosífilis (Holland *et al.*, 1986; Brightbill *et al.*, 1995; Harris *et al.*, 1997). En la actualidad predominan las formas de presentación neurológica atípicas, observándose con menos frecuencia los cuadros clásicos de parálisis general progresiva y tabes dorsal (Harris *et al.*, 1997).

Datos epidemiológicos

En 1999 la Organización Mundial de la Salud informó la presencia de 12 millones de casos nuevos de sífilis en el mundo, 3 millones de los cuales se identificaron en América Latina y el Caribe. En EUA ha habido un incremento progresivo de los casos y se estima que la incidencia en la población masculina es 3.5 veces mayor con respecto a la población femenina, y los casos siguen aumentando especialmente en varones homosexuales.

Historia

La palabra sífilis proviene de una publicación de Hieronymus Fracastorius, sabio italiano, quien publicó 300 años antes de Pasteur y de Koch una tesis titulada "De contagione et contagiosis morbis" ("Acerca del contagio y de las enfermedades contagiosas"). Describe la enfermedad en el año 1530, en un poema sobre un pastor mítico llamado Syphilis, de donde deriva el nombre: "Syphilis sive morbus Gallicus" ("Sífilis o la enfermedad francesa"). Algunos relacionan la nueva enfermedad con el entonces reciente descubrimiento de América (1492) y consideran que la enfermedad probablemente fue introducida a Europa por la tripulación de Cristóbal Colón, después de que ésta regresara de Cuba y de la actual República Dominicana, debido a la lesiones por trepanomatosis en los esqueletos precolombinos. Los restos óseos encontrados alrededor del mundo han orientado a la presencia de sífilis en el Viejo Mundo antes del siglo XV, sin excluir su presencia en América. Actualmente, una de las teorías que tiene mayor solidez de acuerdo a la evidencia encontrada es la teoría unitaria, que afirma la presencia de la sífilis tanto en el Viejo Mundo como en el Nuevo Mundo para la época del descubrimiento.

La parálisis general progresiva (PGP) fue descrita por Esquirol y Haslam en 1798 y, posteriormente, por Bayle en 1822. La descripción de tabes fue hecha por primera vez por Romberg en 1846 y ampliada por Duchenne en 1857, quien describió la ataxia locomotora progresiva, y Charcot quien en 1868 describió la artropatía neurogénica del tabético. Jespersen en 1874 y Fournier en 1875 confirmaron la relación de PGP con la sífilis. Fueron Fritz Schaudinn y Paul Hoffman, microbiólogos alemanes,

ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

SÍFILIS

La sífilis o lúes es una enfermedad infecciosa sistémica causada por el microorganismo *Treponema pallidum*, sub-

quienes en 1905 realizaron las primeras observaciones al microscopio de *Treponema pallidum*, con coloración de Giemsa modificada; ellos demostraron que la espiroqueta era el agente causal de la sífilis. Un año después, August von Wassermann, patólogo alemán, modificó la técnica de fijación del complemento, que luego se conoció como la reacción de Wassermann. En 1912, Nichols y Hough aislaron *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, del LCR de un paciente con neurosífilis (Singh and Romanowski, 1999; Beck-Sague *et al.*, 1996). En 1913, Noguchi y Moore identificaron por primera vez *T. pallidum* en el cerebro de pacientes con demencia patética. Los arsénicos usados por Erlich en 1909 y en 1917 por el psiquiatra Julius Wagner Von Jauregg, dieron inicio a la terapéutica anti-palúdica que consistía en inyectar a los pacientes con neurosífilis sangre infectada por paludismo y, después de 10 a 12 episodios febriles, tratarlos con quinina. Las altas temperaturas inducidas por este tratamiento, al igual que otros métodos que aumentan la temperatura corporal, destruían al *T. pallidum* en el SNC; estos tratamientos eran la piedra angular para tratar la neurosífilis hasta la introducción de la penicilina por Mahoney en 1944 (Lafond y Lukehart, 2006).

Agente causal

T. pallidum pertenece al género de las espiroquetas junto con *Borrelia* y la leptospira. Posee una estructura helicoidal sumamente fina, de 6 a 15 μm de largo y 0.1 a 0.2 μm de ancho.

Características genéticas y microbiológicas

El genoma de *T. pallidum* es pequeño, de 1.14 Mb y codifica 1 041 proteínas. Su composición es 70% proteínas, 20% lípidos, y 5% carbohidratos. La porción lipídica está formada por varios fosfolípidos, dentro de los que destaca la cardiolipina. Tiene una pared celular flexible, rodeada de unas pequeñas microfibrillas con flagelos denominados endoflagelos o flagelos periplásmicos. Al cubrir la pared celular y los endoflagelos se encuentra una bicapa externa. La membrana externa que rodea al flagelo periplásmico es un complejo de peptidoglucano citoplasmático y un cilindro protoplásmico. Esta membrana contiene la mayor parte de las proteínas integrales y abundantes lipoproteínas, siendo la más antigénica la que tiene 47 kDa (Lafond y Lukehart, 2006).

T. pallidum necesita de un ambiente microaerofílico, rico en carbohidratos, un pH de 7.2 a 7.4, y una temperatura de 30 a 37 °C; aún no se ha logrado su cultivo exitoso *in vitro*. *T. pallidum* tiene capacidades metabólicas extremadamente débiles y carece de los genes necesarios para sintetizar *de novo* los cofactores enzimáticos, los ácidos grasos y los nucleótidos. Este microorganismo es capaz de realizar glucólisis, pero carece de enzimas del ciclo del ácido tricarbóxico y de una cadena transportadora de electrones. El análisis del genoma de *T. pallidum* sugiere la ausencia de vías para el uso de fuentes alternativas de carbono, para la producción de energía y la síntesis *de novo* de enzimas con factores y nucleótidos. Las

vías de síntesis de ácidos grasos y aminoácidos también están ausentes, pero *T. pallidum* posee enzimas para la interconversión de aminoácidos y ácidos grasos, por lo que se cree que el microorganismo deriva la mayoría de sus macromoléculas esenciales del huésped, utilizando vías de interconversión.

Para captar las macromoléculas del ambiente del huésped debe utilizar transportadores específicos. En el genoma de *T. pallidum* hay una variedad de transportadores homólogos para distintos aminoácidos. La lipoproteína TpN32 es homóloga de un miembro de la familia de transportadores de metionina identificado en *E. coli*. Además, existen seis transportadores específicos para cationes en *T. pallidum*, de los cuales el más estudiado es el cassette o ligador de ATP (ABC) codificado por el operón TROP. TROA es la proteína fijadora de cationes para el complejo TROP, una zinc y manganeso, oligoelementos que pueden ser requeridos para el funcionamiento enzimático de *T. pallidum* (Lafond y Lukehart, 2006). Los homólogos de *T. pallidum* para dct (Rhodobacter) y y40 (Rizobium) codifican proteínas que probablemente transportan múltiples azúcares a través de la membrana citoplasmática. En los resultados gramnegativos clásicos, el transportador ABC MglABC es específico para galactosa. El sistema homólogo Mgl1 en *T. pallidum* también puede ligar galactosa, pero se especula que debido a su incapacidad de utilizar galactosa como una fuente de carbono, el microorganismo debe utilizar el MglABC como un transportador de glucosa. La ribosa puede ser introducida en la célula vía un transportador ABC homólogo o del sistema transportador RbsAC en otras espiroquetas como *Borrelia burgdorferi*; sin embargo, los estudios de utilización de carbono indican que la ribosa no es degradada por *T. pallidum*. Por lo tanto, este transportador podría ser utilizado por otros azúcares o no funcionar.

Factores de virulencia

A pesar de su fragilidad a los factores ambientales, *T. pallidum* puede generar infección crónica y causar una variedad de manifestaciones clínicas en el huésped. La secuencia del genoma de *T. pallidum* no revela algún factor obvio de virulencia clásico que determine la aparición de los síntomas y signos de la sífilis. De acuerdo con lo anterior, *T. pallidum* carece de lipopolisacárido (LPS), la endotoxina encontrada en la mayor parte de gramnegativas, que causa fiebre e inflamación. No obstante, puede producir la expresión de mediadores inflamatorios vía el receptor tipo Toll 2. A pesar de sus capacidades metabólicas extremadamente leves o ausentes, la sensibilidad al oxígeno y la viabilidad disminuida en ambiente cálido, *T. pallidum* es capaz de invadir y sobrevivir en una amplia variedad de tejidos y órganos. La detección de *T. pallidum* en el LCR en la sífilis temprana, así como en las lesiones diseminadas de sífilis secundaria, terciaria y congénita, provee evidencia de su alta capacidad para invadir el organismo de una manera amplia y rápida. *T. pallidum* tiene la capacidad de atacar distintos tipos de células del huésped y de adherirse a los capilares, a los riñones y a los tejidos de la pared abdominal.

Fisiopatología de la infección por *T. pallidum*

T. pallidum penetra a través de las mucosas intactas o lesiones en la piel, alcanza los linfáticos y vasos sanguíneos de todo el organismo incluyendo el SNC, y tiene gran predisposición por el endotelio vascular, y con su mucopolisacaridasa degrada la sustancia intercelular pasando hacia el espacio perivascular, donde se produce destrucción estructural de los vasos, con el desarrollo de una endarteritis obliterante (figura 10-16). Al cabo de unas tres semanas, la lesión primaria aparece en el lugar de inoculación y genera una ulceración (*chancro*; figura 10-17).

En alrededor de 50% de los pacientes con sífilis temprana no tratada se encuentran alteraciones de las muestras del LCR, reflejando la invasión temprana al SNC. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la neurosífilis se han descrito en menos de un tercio de los pacientes no tratados, lo que se debe a que *T. pallidum* persiste a nivel del sistema nervioso en un estado latente durante un periodo variable que puede ser de varios años.

Evolución clínica de la sífilis

Clínicamente, la sífilis temprana se manifiesta por el llamado chancro, localizado con mayor frecuencia en la zona genital, pero también en la región perianal, mucosa bucal, lengua y amígdalas (figura 10-17). Este se puede acompañar de adenopatías regionales no dolorosas. El chancro desaparece de manera espontánea en un lapso de tres a seis semanas sin dejar cicatriz. Aproximadamente a las seis semanas comienzan a aparecer las primeras manifestaciones del periodo secundario, que afecta la piel, los anexos y las mucosas, al igual que otros órganos (Mannara *et al.*, 1999). El estadio secundario de la sífilis se acompaña de la diseminación de *T. pallidum* como consecuencia de la aparente ineficiencia de los mecanismos inmunitarios del huésped. Al respecto, se ha indicado que la respuesta inmunocelular es la causa de algunas manifestaciones clínicas propias de este periodo (p. ej., las lesiones cutáneas y la glomerulonefritis). La

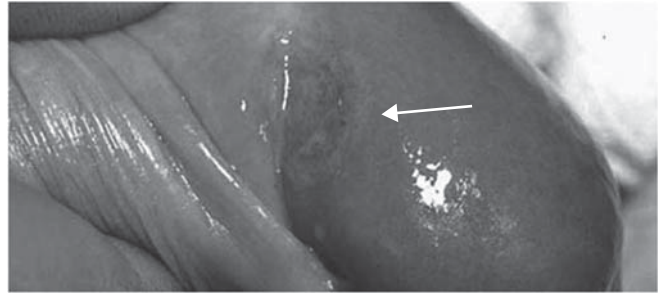


Figura 10-17. Sífilis primaria. Chancro genital en un paciente con sífilis primaria (flecha).

meningitis aguda es también una manifestación de la sífilis secundaria. La fase latente asintomática se desarrolla posteriormente; durante este periodo el diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas. La recaída se caracteriza por un segundo brote de las lesiones observadas durante la fase secundaria, se presenta en pacientes que fueron tratados de una manera inapropiada y puede ocurrir hasta en un tiempo máximo de cuatro años. La sífilis latente se divide en temprana antes del primer año y tardía después de este periodo. La sífilis terciaria puede presentarse en 33% de los casos no tratados, y se caracteriza por lesiones de los *vasa vasorum* de la aorta y de las grandes arterias del SNC, así como por la presencia de lesiones granulomatosas denominadas gomas que pueden afectar a diferentes órganos. En el cuadro 10-13 se presenta un resumen de las características más comunes de los diferentes estadios de la sífilis sin tratamiento.

Neurosífilis

La afección del SNC por *Treponema pallidum* se puede presentar en cualquier estadio de la sífilis. Éste puede darse en forma aguda o crónica, con manifestaciones inflamatorias y cuadros clínicos que varían según la extensión y el grado de la lesión. Se estima que aproximadamente 10% de los pacientes con sífilis desarrolla neurosífilis. De manera clásica, se ha clasificado a la neurosífilis en tres

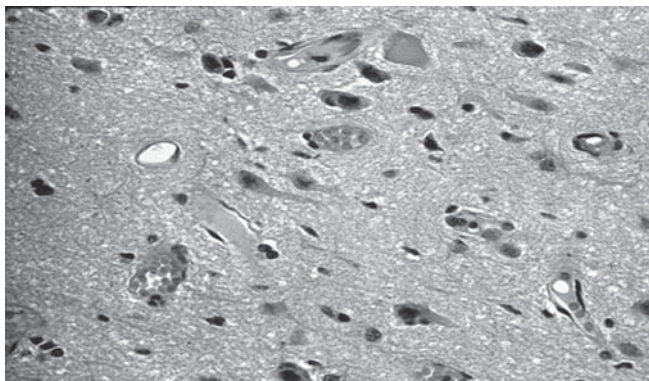


Figura 10-16. Sífilis. Estudio de anatomía patológica de un paciente con diagnóstico de sífilis. Nótese la presencia de áreas de endarteritis obliterante. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

Cuadro 10-13. Características de los diferentes estadios de la sífilis sin tratamiento

Estadio	Características
Infección por <i>T. pallidum</i>	Crecimiento de <i>T. pallidum</i> en el sitio de la infección con diseminación a otros órganos, incluyendo el SNC
Sífilis primaria	Chancro en el sitio de la infección con linfadenopatías regionales
Sífilis secundaria	Eritema cutáneo diseminado con linfadenopatías generalizadas
Sífilis latente	
Sin complicaciones (70% de los pacientes)	Ninguna
Sífilis terciaria (30% de los pacientes)	Goma sífilítico, sífilis cardiovascular, complicaciones neurológicas tardías

formas: asintomática, meningovascular, y parenquimatosa (tabes dorsal, parálisis general, atrofia óptica). Otras clasificaciones dividen a la neurosífilis en cuatro grupos: meningitis sífilítica, sífilis meningovascular, parálisis general progresiva (PGP) y tabes dorsal. Diversas revisiones sugieren que la neurosífilis se presenta en forma secuencial y se estima que el tiempo de evolución y aparición de estos síndromes clínicos desde la infección primaria es de meses a 1 a 2 años en la forma meningovascular, de 5 a 20 años en la PGP, y de 8 a 30 años en la tabes. La neurosífilis puede ser sintomática o asintomática; para ambas formas el diagnóstico se obtiene mediante VDRL con hallazgos positivos en el LCR.

Neurosífilis asintomática

Esta neurosífilis se caracteriza por la presencia de anomalías en el LCR sin manifestaciones clínicas de alteración en el SNC. Estos casos, a menudo difíciles de diagnosticar, generalmente se observan en estadios primarios o secundarios de la enfermedad. Las personas tienen resultados positivos en la prueba VDRL. Se estima que antes de la pandemia por VIH, la incidencia de neurosífilis asintomática era del 8 al 40%. Se estima que cerca de 50% de los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad presentan invasión del LCR por *T. pallidum*.

Meningitis sífilítica

La meningitis sífilítica fue descrita en 1917 por Wilson como un ataque agudo o subagudo de cefalea, náuseas, vómito y rigidez de nuca. Ocurre temprano en el curso de la infección y se puede asociar con lesiones cutáneas observadas en pacientes con la forma secundaria de la enfermedad. En los estudios de LCR se encuentra pleocitosis mononuclear, con aumento de la concentración de proteína y, en ocasiones, una disminución moderada de la glucorraquia. Algunos pacientes desarrollan parálisis de pares craneales, especialmente el VII y VIII. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos casos con compromiso de pares craneales se deben a la presencia de una meningitis basilar, usualmente asociada con la sífilis meningovascular y no con la meningitis sífilítica aguda. Estos pacientes también pueden desarrollar otras complicaciones tales como hidrocefalia, síndromes convulsivos focales, delirio y hemiparesia. La respuesta al tratamiento es buena, y se considera un buen pronóstico cuando ésta es temprana.

Sífilis meningovascular

Es la presentación clínica más frecuente de neurosífilis. Generalmente ocurre en los primeros 10 años después de la infección, y es una causa importante de enfermedad cerebrovascular en pacientes menores de 50 años. A menudo, el trastorno vascular coexiste con la inflamación meníngea, lo cual resulta en presentaciones variables que dependen del territorio afectado y del grado de gravedad de las lesiones en el SNC. Las lesiones vasculares se caracterizan por una endarteritis obliterante que afecta pequeñas ramas de las arterias cerebrales (figura 10-16), medulares y meníngeas, lo cual resulta en manifestaciones clínicas características de vasculitis isquémica. Con base en sus rasgos patológicos, se han descrito dos formas

de sífilis meningovascular: aquella que afecta los vasos de calibres grande y mediano (arteritis de Heubner) y la que afecta los vasos de pequeño calibre (arteritis de Nissl). Las manifestaciones clínicas más comunes de la sífilis meningovascular incluyen, además de los déficits neurológicos generados por la isquemia de territorios vasculares particulares, cefalea, cambios del comportamiento, síndromes convulsivos, vértigo e insomnio (Hook y Marra, 1992). En pacientes con trastorno vascular se observan con mayor frecuencia infartos, que pueden ser múltiples, en la distribución de la arteria cerebral media. Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de demencia vascular. También se han informado casos de parkinsonismo y parálisis supranuclear progresiva debidos al daño vascular (Murialdo *et al.*, 2000).

Forma parenquimatosa

Esta forma de la enfermedad se desarrolla al mismo tiempo o posteriormente a la forma meningovascular y se caracteriza por compromiso de las neuronas corticales. Se han descrito dos formas de presentación, la parálisis general progresiva (PGP) y la tabes dorsal (TD), las cuales se caracterizan por un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. La PGP se origina en una meningoencefalitis producida por la invasión directa del cerebro por *T. pallidum*. Su periodo de incubación fluctúa entre los 5 y 25 años, y clínicamente se caracteriza por una meningoencefalitis crónica. Los síntomas más comunes son déficit cognitivo, irritabilidad, cambios en la personalidad, alteraciones pupilares, disartria, temblor de la lengua y manos, y alteración en los esfínteres anal y vesical (Hook y Marra, 1992; Singh y Romanowski, 1999).

La TD es causada por un proceso desmielinizante progresivo de los cordones y raíces medulares posteriores. Sus manifestaciones clínicas iniciales son dolor en las extremidades inferiores, parestesias, cambios pupilares y ataxia. Con el progreso de la enfermedad se observa alteración en las sensibilidades vibratoria y propioceptiva, y atrofia del nervio óptico. Se observa el signo de Argyll Robertson, que se caracteriza por pupilas pequeñas e irregulares, que responden a la acomodación pero no a la luz, y muy poco a los agentes midriáticos. Las anomalías del LCR son frecuentes, pero las pruebas inmunitarias no treponémicas pueden revertirse a la normalidad, tanto en el LCR como en el suero. También es frecuente encontrar una mielopatía aguda o subaguda, algunas veces con un cuadro de choque medular, pero comúnmente con parálisis espástica aguda o crónica, en ocasiones con un síndrome parcial de Brown-Sequard. La región toracolumbar es la más afectada. Los trastornos esfinterianos generan síntomas propios de lesiones de motoneurona inferior. También se pueden encontrar arreflexia osteotendinosa en extremidades inferiores, pérdida temprana de la sensación de vibración (parestesia) y de posición (batiestesia), marcha inestable con signo de Romberg positivo, incontinencia vesical y disfunción eréctil. Algunos pacientes desarrollan deformidades articulares tróficas (articulación de Charcot) o mal perforante plantar. Las gomas son lesiones tumorales, propias del periodo terciario.

rio, constituidos por tejido granulomatoso con un centro necrótico y un infiltrado linfoplasmocitario con vasculitis que se puede desarrollar en cualquier víscera. En el SNC se observan como lesiones sintomáticas o asintomáticas, que con alguna frecuencia producen un efecto de masa. Los pacientes con PGP presentan una gran variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas incluyendo delirio, agitación, psicosis, paranoia, alucinaciones auditivas e inquietud motora extrema. También se observan deterioro de la memoria y hostilidad. Con el tratamiento, el delirio y la psicosis a menudo mejoran, lo cual lleva al desenmascaramiento de una demencia global, con alteración del lóbulo frontal, manifestado como apatía y agresión (encefalitis frontotemporal).

Diagnóstico de neurosífilis

El diagnóstico de la neurosífilis se basa en la identificación de las características clínicas descritas anteriormente, análisis serológicos y de LCR, y estudios neurorradiológicos (cuadro 10-14).

Pruebas serológicas

De acuerdo a los antígenos utilizados y el anticuerpo detectado, las pruebas serológicas se clasifican en treponémicas (específicas) y no treponémicas. Las pruebas no treponémicas detectan anticuerpos a través de un antígeno altamente purificado (cardiolipina-lectina). Aunque estas pruebas son relativamente sensibles, su especificidad no es la mejor, ya que pueden ser positivas en pacientes con otras enfermedades o en personas sanas. Ejemplos de estas pruebas son el VDRL (del inglés *Venereal Disease Research Laboratory*) y el RPR (reaginas plasmáticas rápidas). Debe tenerse en cuenta que el VDRL en el LCR tiene una especificidad aceptable, pero una sensibilidad muy variable (30 a 70%), lo cual lleva a que su interpretación, especialmente en pacientes con neurosífilis asintomática, sea difícil. Las pruebas treponémicas tienen una sensibilidad mayor y se fundamenta en la identificación de anticuerpos contra *T. pallidum* a nivel del LCR. Entre las más usadas se encuentran la prueba de inmovilización del treponema (requiere de microorganismos vivos), el FTA-ABS (del inglés *Fluorescent-Treponemal Antibody Absorbed*) y las pruebas de aglutinación. El FTA-ABS es el más utilizado. Tiene una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, permanece positivo aún después del tratamiento (Atwood y Miller, 1969). La prueba de aglutinación más común es la TPHA (del inglés *Treponema pallidum Haemagglutina-*

tion Assay). Una prueba treponémica sérica positiva es un requisito para el diagnóstico de neurosífilis. Un VDRL positivo en las muestras de líquido cefalorraquídeo confirma la presencia de neurosífilis.

Se han desarrollado nuevas pruebas para la detección de anticuerpos treponémicos gracias a los avances obtenidos con la secuenciación del genoma de *T. pallidum* y la determinación de antígenos treponémicos.

Otras pruebas diagnósticas

La inmunocromatografía consiste en la utilización de membranas de nitrocelulosa donde se colocan péptidos recombinantes de *T. pallidum* (como los de 47, 17 y 15 kDa) en líneas separadas y antiglobulina IgG marcada con partículas de oro coloidal; mediante fuerzas capilares, las partículas migran lateralmente a las denominadas zonas de captura (que es donde estas partículas se unen a los ligandos inmovilizados en la tira). Esta técnica es del tipo de pruebas rápidas, aquellas que se realizan a la cabecera del paciente, y que no requieren personal con entrenamiento; todos los resultados positivos se deben corroborar con pruebas confirmatorias.

Los estudios inmunoenzimáticos detectan anticuerpos antitreponémicos IgG, IgM o ambos (IgG-IgM); usan proteínas recombinantes como TpN15, TpN17 y TpN47. Los anticuerpos IgM para *T. pallidum* indican una infección reciente y/o activa, aunque un resultado negativo no excluye la necesidad de tratamiento; éstos son detectables después de dos semanas de adquirida la infección, mientras que los anticuerpos de tipo IgG son detectables después de cuatro a cinco semanas.

La técnica inmunoblot o Western blot es un método que consiste en transferir proteínas (mediante aplicación directa o electrotransferencia por electroforesis) a una membrana sintética. Es altamente sensible, ya que detecta cantidades muy pequeñas de antígeno. Mediante el Western blot se pueden detectar los antígenos más relevantes como TpN15, TpN17, TpN37, TnP45, TmpA, y TpN47. Se considera la prueba negativa si existen menos de tres bandas y positiva cuando hay tres o más bandas presentes. Con estos criterios la sensibilidad y especificidad son de 99 a 100%.

En la immunovaloración lineal, los péptidos recombinantes se adosan directamente a manera de líneas paralelas a una membrana de nitrocelulosa o nailon que se protege con una cubierta plástica. Los antígenos presentes son tres proteínas recombinantes (TpN47, TpN17, TpN15) expresadas mediante inserción de secuencias de DNA en *Escherichia coli*, obtenidas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), además de un péptido sintético (TmpA), que se purificó mediante HPLC reversa (cromatografía líquida reversa de alto desempeño). No presenta reacciones falsas positivas, y se informa una sensibilidad de 99.6 a 100% y especificidad de 99.3 a 99.5% con esta prueba.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés *Polymerase Chain Reaction*), es una técnica muy rápida, que permite a partir de una sola copia de una molécula de DNA obtener miles de copias. La PCR detecta pequeñas cantidades de *T. pallidum* en el LCR y

Cuadro 10-14. Elementos para el diagnóstico de neurosífilis

- Combinación de un síndrome clínico compatible
- Análisis de líquido cefalorraquídeo
 - VDRL o FTA-ABS positivo
 - Pleocitosis a expensas de neutrófilos o linfocitos superior a 5 células/mL
 - Proteínoorraquia superior a 0.45 g/L, o
 - IgG > 0.6

sirve para determinar la efectividad del tratamiento en neurosífilis.

Las pruebas de PCR, aunque costosas, son particularmente útiles en las infecciones del SNC y tienen una sensibilidad y especificidad superiores al 95 y 99%, respectivamente.

Estudios neurorradiológicos

Desde el punto de vista de estudios de imágenes diagnósticas, los hallazgos en neurosífilis son variados. La sífilis meningovascular produce infartos especialmente en los núcleos de la base y cambios vasculares en el territorio de la arteria cerebral media. En los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM), los pacientes con sífilis meningovascular pueden presentar múltiples lesiones hiperintensas isquémicas en T2 que son poco visibles en la tomografía axial computarizada. Los sífilomas se observan como lesiones nodulares hipointensas en T1 e hipertintensas en T2, de localización periférica y con realce al medio de contraste.

Neurosífilis e infección por VIH

Los pacientes con VIH presentan modificaciones en la presentación clínica y el curso de la sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual, en parte porque la inmunodeficiencia producida por el retrovirus reduce la respuesta inmunitaria frente a la infección por *T. pallidum*. La sífilis incrementa la tasa de transmisión sexual del VIH en más de cinco veces (Fleming y Wasserheit, 1999). Los pacientes con sífilis e infección por VIH tienen una presentación clínica prolongada y maligna, requiriendo dosis altas en el tratamiento y posiblemente las pruebas de anticuerpos para sífilis sean inexactas en el SIDA (Tramont, 1987; Tramont, 2004).

Igualmente, los estudios de laboratorio pueden estar modificados con resultados falsos positivos o negativos. Así, aquellos con sífilis primaria, secundaria o latente, tienen títulos mayores que los pacientes con sífilis tardía o neurosífilis, y los pacientes VIH positivos tienen una disminución más lenta en los títulos de VDRL y RPR comparados con los pacientes VIH negativos. Se han relacionado títulos menores de VDRL en pacientes con cifras menores de CD4 (Yinnon *et al.*, 1996).

Para considerar el diagnóstico de neurosífilis en un paciente con VIH deben tenerse en cuenta varias consideraciones. Aproximadamente 40 a 60% de los pacientes con infección por VIH asintomáticos tienen un LCR anormal (por lo general pleocitosis linfocitaria con aumento en las inmunoglobulinas). Del mismo modo, la infección por VIH puede causar manifestaciones neurológicas directa e indirectamente a través de enfermedades oportunistas. Por último, el VDRL en LCR puede ser negativo. En estos casos, el índice TPHA es útil para el diagnóstico sospechado de neurosífilis. El tratamiento recomendado para la sífilis puede ser menos efectivo en estos pacientes, ya que probablemente los cambios inmunitarios condicionan la aparición acelerada de lesiones secundarias

y/o retardo en la curación de las lesiones primarias (Hutchinson *et al.*, 1994; Musher *et al.*, 1990).

Tratamiento

El tratamiento de elección para cualquier forma de sífilis es la penicilina. Las recomendaciones actuales del CDC para tratar la neurosífilis se pueden resumir de la siguiente manera: 1) los pacientes con neurosífilis o con afección ocular (uveítis, neurorretinitis y neuritis óptica) deben recibir penicilina G cristalina, 18 a 24 millones de unidades por vía intravenosa diarias (3 a 4 millones de unidades cada 4 h) durante 10 a 14 días; 2) si el paciente no puede recibir este esquema, el tratamiento de segunda línea es penicilina procaínica, 2 400 000 U por vía intramuscular al día más probenecid 500 mg cuatro veces día por 10 a 14 días; 3) algunos especialistas, después de finalizar esta terapéutica, recomiendan aplicar penicilina benzatínica, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular semanalmente por tres semanas; 4) en pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda el uso de ceftriaxona (2 g al día IV o IM por 10-4 días), y 5) en el paciente con neurosífilis sin respuesta a ceftriaxona y con una prueba cutánea positiva para alergia a la penicilina es necesario desensibilizar y tratar en conjunto con el especialista. Según las guías británicas, se recomiendan como regímenes alternativos a la penicilina la utilización de doxiciclina 200 mg dos veces al día por vía oral durante 28 días, amoxicilina 2 g en tres dosis más probenecid 500 mg cuatro veces al día por 28 días, o ceftriaxona (2 g al día IV o IM por 10 a 14 días; Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

Seguimiento

Para el seguimiento de estos pacientes debe tenerse en cuenta lo siguiente: a) si después de un tratamiento exitoso la cifra celular y la concentración de proteínas en el LCR retornan a niveles normales, 2) deben realizarse análisis de LCR cada seis meses durante dos años, y 3) si el recuento celular no disminuye después de seis meses, o si el LCR no es normal en dos años, debe considerarse repetir el tratamiento (Atwood y Miller, 1969)

ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que es transmitida por garrapatas de cuerpo duro -Ixodid- que viven en ambientes húmedos como el pasto, los arbustos y los bosques. Las manifestaciones de esta enfermedad pueden variar desde síntomas generales hasta graves complicaciones neurológicas, cardiológicas y reumatológicas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme se pueden clasificar, según el momento de la infección, en tempranas localizadas, tempranas diseminadas y tardías diseminadas

-o tardías persistentes-. Las principales manifestaciones de la forma temprana localizada son el eritema crónico migrante *-eritema migrans-* y síntomas tales como fatiga y aquellos similares a los observados durante un resfriado. El eritema *-eritema migrans-* es considerado como un marcador clásico de la enfermedad, presente en 80% de los pacientes. Aparece 1 a 30 días después de la infección como una lesión en parches, no dolorosa, con centro claro, que se expande de manera centrífuga con un diámetro que puede variar de 5 a 40 cm y que no se presenta ni en las palmas de las manos ni en las plantas de los pies. La presencia de estas lesiones en varias partes del cuerpo *-multifocal-* indica diseminación de la enfermedad. En la fase temprana diseminada se puede observar también el eritema característico, a menudo acompañado por manifestaciones cardíacas y neurológicas, al igual que artritis *-artropatía migratoria-*, hepatitis y conjuntivitis. En la fase tardía diseminada de la enfermedad se observa una acrodermatitis crónica *-descrita en Europa-*, al igual que artritis, queratitis, uveítis y manifestaciones cardiológicas y neurológicas.

Las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad también se clasifican de acuerdo al momento en que se presentan en el transcurso de la infección. En la etapa temprana diseminada es posible encontrar meningitis o meningoencefalitis aséptica, parálisis de los pares craneales *-especialmente el par VII-*, radiculoneuritis, estados confusionales y episodios de disfunción neurológica transitoria cuya fisiopatogenia no ha sido totalmente esclarecida. En la fase tardía de la enfermedad se puede observar encefalopatía, encefalomielitis, meningoencefalomielitis y polirradiculoneuropatía sensorimotora. En ocasiones, durante la etapa tardía de la enfermedad pueden observarse aumento en la presión intracraneal, vasculitis, síndromes psiquiátricos y miositis.

Diagnóstico

La detección de anticuerpos anti-*B. burgdorferi* mediante ELISA tiene una sensibilidad de 93% con una incidencia de falsos positivos cercana a 2%. En ocasiones, el tratamiento con antibióticos puede volver negativa esta prueba. Debe compararse el título de anticuerpos de la sangre con el del LCR. El hallazgo de una relación superior a 1 indica síntesis intratecal de anticuerpos. Los títulos de anticuerpos generalmente aumentan cerca de cuatro veces con la progresión de la enfermedad. En pacientes con títulos positivos pero bajos en la prueba de ELISA, se recomienda realizar un Western Blot como prueba confirmatoria. Sin embargo, debe recordarse que esta prueba puede ser falsamente negativa en personas que han recibido antibióticos antes o cuando la enfermedad está apenas comenzando. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa *-PCR-* tiene la sensibilidad más alta para el diagnóstico en estos pacientes. En los estudios de neurofisiología es posible observar evidencia de neuropatía desmielinizante y, en ocasiones, se encuentran retrasos en las respuestas evocadas somatosensoriales y del tallo encefálico.

Tratamiento

En aquellos pacientes con neuropatía periférica crónica o con afección aislada del nervio facial, se recomienda administrar amoxicilina en dosis de 1 g cada 6 h con probenecid 500 mg por vía oral cada 6 h durante 30 días. También puede administrarse doxiciclina 100 mg, tres veces al día durante 30 días. En pacientes con otra forma de daño neurológico se debe administrar ceftriaxona 2 g al día IV, durante 2 a 6 semanas. Una alternativa en estos casos es cloranfenicol 1 g cada 6 h, o penicilina G 20 a 24 millones de unidades al día.

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (ENFERMEDADES POR PRIONES)

Las encefalopatías espongiformes transmisibles son un conjunto de entidades poco frecuentes asociadas con anomalías en la proteína prion (del inglés *proteinaceous infectious particle*), que pueden afectar a seres humanos y animales (Aguzzi *et al.*, 2008; Aguzzi *et al.*, 2008; Schoch *et al.*, 2006). En seres humanos, las encefalopatías espongiformes transmisibles pueden ser subclasificadas en infecciosas (5% de los casos), esporádicas (80%) y hereditarias (15%; cuadro 10-15; McKintosh *et al.*, 2003).

FISIOPATOLOGÍA

La característica común en todas estas entidades es el metabolismo anormal de la proteína prion (PrP), la cual, bajo condiciones normales (PrP^C), se encuentra en la superficie de muchas células, particularmente de neuronas, y es sensible a la degradación con proteasas y detergentes. Por el contrario, la forma patológica de esta proteína (PrP^{Sc}) se encuentra como agregados sólo en cerebros infectados y es resistente al tratamiento con proteasas y a la degradación con detergentes. La proteína priónica normal es codificada por un gen designado *PRNP* en el brazo corto del cromosoma 20. El descubrimiento de mutaciones en el *PRNP* y su relación con la forma familiar de la enfermedad estableció el factor genético, el cual se transmite con un mecanismo tipo autosómico dominante con penetrancia cercana al 100%, con una gran variabilidad en el fenotipo clínico, edad de inicio y curso de la enfermedad según las diferentes mutaciones del gen (McKintosh *et al.*, 2003;

Cuadro 10-15. Encefalopatías espongiformes transmisibles en seres humanos

- Kuru
- Enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica
 - Enfermedad de Creutzfeldt Jakob iatrogénica
 - Variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob
- Enfermedades por priones familiares:
 - Enfermedad de Creutzfeldt Jakob familiar
 - Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
 - Insomnio familiar letal

Nicoll y Collinge, 2009; Wadsworth *et al.*, 2008b; Wadsworth *et al.*, 2008a).

Los priones no poseen una cantidad significativa de ácidos nucleicos, lo cual señaló una forma única de replicación para estas partículas. Stanley Prusiner, quien recibió el Premio Nobel de Medicina en 1997, propuso un mecanismo según el cual PrP^{Sc} (la forma patológica, con alteraciones conformacionales) tiene la capacidad de inducir cambios conformacionales en PrP^C (la forma normal) convirtiéndola de este modo en PrP^{Sc}. Esta hipótesis explica, al menos en parte, la posibilidad de transmisión de varios fenotipos en ausencia de ácidos nucleicos (Prusiner, 1982; Stahl and Prusiner, 1991). No obstante lo anterior, una objeción muy importante a esta teoría es que un agente infeccioso no puede transmitir una enfermedad con fenotipos múltiples sin DNA o RNA que pueda codificar esta información. De acuerdo a lo anterior, se ha propuesto una hipótesis alterna según la cual el componente proteínico del prion (llamado apoprión) puede originar algunas formas de la enfermedad (lo cual está en acuerdo con la teoría de Prusiner). Sin embargo, en algunos casos, una partícula muy pequeña de ácido nucleico derivado del huésped (llamado coprión) puede asociarse con el apoprión (llamado en conjunto holoprión), el cual puede originar diferencias en la presentación de la enfermedad de acuerdo con la especie infectada (Weissmann, 1991).

KURU

El kuru (en dialecto Fore significa "temblor") es una enfermedad letal que se describió en habitantes de Papua, Nueva Guinea. Antes de 1950, esta entidad era la causa más frecuente de muerte en mujeres de esa isla. Sin embargo, su incidencia ha declinado significativamente, hasta el punto que en los últimos 24 años se han descrito solamente 15 muertes por kuru. El mecanismo de transmisión era el canibalismo, que practicaban de manera ritual las mujeres y los niños de esa isla, como parte del proceso de duelo luego de la muerte de un miembro del grupo. El periodo de incubación de esta enfermedad es 30 a 40 años y su transmisión es por vía oral o por inoculación periférica. El kuru produce una degeneración cerebelosa rápida con signos de disfunción cortical y del tronco del encéfalo. La ataxia en estos pacientes se asocia con temblor de la cabeza, el tronco y las piernas (de ahí la palabra kuru). Con la progresión de la enfermedad se observa un empeoramiento de los signos cerebelosos y extrapiramidales, hasta el punto que la ambulación del paciente se encuentra gravemente afectada, todo ello con problemas cognitivos y de comportamiento, demencia, disfagia y disartria. Los pacientes usualmente mueren entre 3 a 24 meses después de iniciados los síntomas. No hay tratamiento para esta enfermedad, que como se explicó anteriormente, es cada vez menos común.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JAKOB

Datos epidemiológicos

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) puede ser esporádica, familiar o adquirida. La forma esporádica es

la más común (85% de todos los casos), en tanto que la familiar (5%) y la adquirida (menos de 1%) son menos frecuentes.

Forma esporádica

La forma esporádica de la ECJ aparece en personas de edad avanzada, usualmente con una edad promedio de 60 años. Se estima que anualmente en el mundo 1 de cada 1 000 000 de habitantes es afectado por esta forma de la enfermedad. Los varones y las mujeres se afectan en igual proporción y clínicamente se manifiesta con demencia y muerte en un periodo promedio de un año.

Forma familiar

Ésta representa 5 a 15% de todos los casos y se observa de manera preferencial en los grupos étnicos eslovacos y en los descendientes de judíos sefarditas quienes tienen un aumento significativo de mutaciones (hasta el momento se han identificado 12) en el *PRNP*, lo cual resulta en una incidencia 60 a 100 veces mayor que en otras poblaciones. Los pacientes con esta variante de la enfermedad tienden a tener una sobrevida más larga que aquellos con la forma esporádica.

Forma adquirida

Esta es la menos frecuente de la ECJ (menos de 1%). Se han descrito varias vías para su adquisición, incluyendo la ingesta de productos de animales con la encefalopatía espongiiforme bovina (variante de la ECJ, que tiende a afectar personas de menos de 40 años de edad y presentar una duración más prolongada), la exposición a tejido o LCR contaminado (p. ej., después de trasplantes de córnea o de la implantación de electrodos contaminados), y la inyección de productos contaminados (p. ej., de hormona de crecimiento antes de 1985; a partir de esta fecha una forma sintética de la hormona se encuentra disponible en el mercado).

Patología

El estudio macroscópico del cerebro de estos pacientes suele ser muy variable e inespecífico, y sus hallazgos pueden variar desde la ausencia de anormalidades hasta una marcada atrofia especialmente cortical, en los núcleos de la base y el cerebelo, con cambios espongiiformes extensos (figura 10-18). No obstante, el término "encefalopatía espongiiforme" se deriva del hallazgo de cambios vacuolares en los cuerpos celulares y dendritas con edema axonal y dendrítico. En fases avanzadas de la enfermedad se observa gran pérdida de axones. Los hallazgos histopatológicos en los diversos tipos de la ECJ son similares. Sin embargo, en la forma esporádica existen algunas variantes: la de Heidenhain (con mayor alteración de la corteza visual occipital), la de Broumell-Oppenheimer (con compromiso cerebeloso) y la de Stern Garcin (con daño a nivel de los núcleos de la base y del tálamo). Solamente en 5 a 10% de los casos con enfermedad del tipo esporádico o iatrogénico se observan placas de amiloide corticales, a diferencia de los casos con la nueva variante donde la presencia de amiloide es la característica principal, con predilección por el lóbulo occipital y el cerebelo.

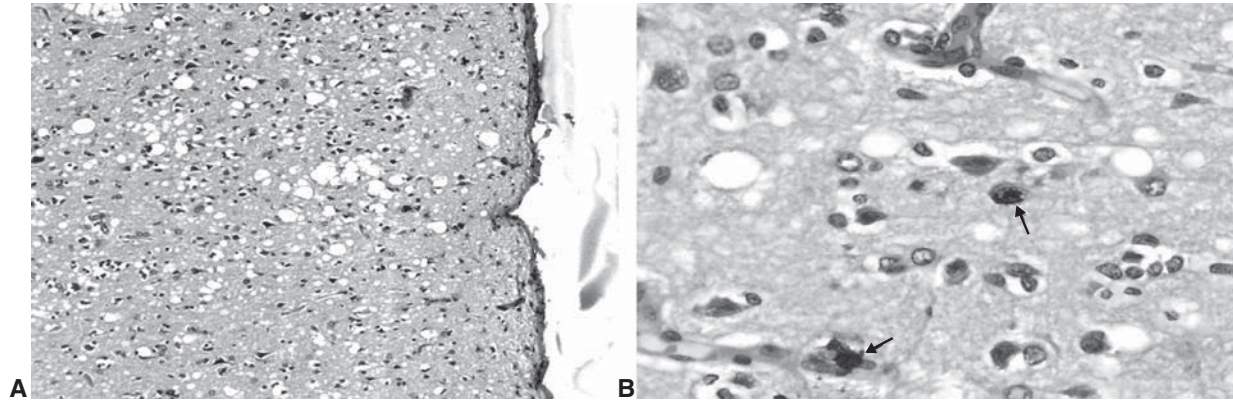


Figura 10-18. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. **A)** Corteza cerebral con vacuolas de pequeño y gran tamaño, pérdida de la población neuronal, astrogliosis y ausencia de infiltrado inflamatorio. **B)** Astrocitos con núcleos de forma grande e irregular (flechas) y vacuolas de pequeño y mediano tamaño. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

Manifestaciones clínicas

Forma esporádica

La edad de presentación habitual está entre los 50 y 75 años. El curso clínico promedio oscila entre cinco a siete meses, observándose en algunos casos excepcionales una duración de hasta dos años (10% de los casos). Clínicamente, hay tres estadios típicos. El primero se caracteriza por síntomas psiquiátricos y neurológicos leves tales como astenia, apatía, negligencia, alteraciones del sueño, anorexia y problemas de memoria. El segundo estadio puede durar semanas a meses; se caracteriza por un rápido deterioro en las funciones mentales y mayor trastorno psiquiátrico con alucinaciones, ideas psicóticas y agresividad o depresión. Hay aparición de mioclonías, y un síndrome cerebeloso con ataxia troncular, disartria y nistagmo se observa en un tercio de los pacientes. En cerca de 20% de los casos se encuentran alteraciones visuales y oculomotoras. En el último estadio hay exacerbación de todos los síntomas previos con una gran demencia, mioclonías o movimientos coreoatetósicos y postración progresiva con tendencia al mutismo hasta alcanzar la muerte, que generalmente se debe al trastorno autónomo. El modo de infección se desconoce, y situaciones como contacto íntimo o exposición ocupacional (médicos, carniceros, entre otros) no representan mayor riesgo. En el cuadro 10-16 se presentan los criterios diagnósticos para la forma esporádica de la ECJ. El diagnóstico probable de la enfermedad se hace con estos criterios, además de un EEG típico (figura 10-19) o la presencia de la proteína 14.3.3 en el LCR de pacientes con enfermedad de menos de dos años de du-

ración. El diagnóstico de ECJ posible se hace con esos criterios, pero sin cambios electroencefalográficos o en el LCR.

Forma familiar

Ésta se debe a mutaciones en el gen *PRNP*, y tiene una transmisión autosómica dominante con una penetrancia variable, la cual aumenta con la edad. Esta enfermedad tiene una edad de inicio más temprana y las manifestaciones clínicas pueden ser similares a aquellas observadas en otras entidades neurológicas tales como la demencia tipo Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, y la esclerosis lateral amiotrófica con demencia. En la actualidad, debe tenerse en cuenta que las formas hereditarias pueden diagnosticarse y subclasificarse según la mutación causal.

Forma adquirida

El estudio de las manifestaciones clínicas de esta variante de la enfermedad se divide en ECJ iatrogénica y variante de la ECJ.



Figura 10-19. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Electroencefalograma en un paciente con diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Nótese la presencia de un patrónseudoperiódico anormal con apariencia de ondas trifásicas.

Cuadro 10-16. Criterios para el diagnóstico de la forma esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob

1. Demencia progresiva
2. Al menos dos de los siguientes criterios
 - a) Mioclonías
 - b) Signos y síntomas de disfunción cerebelosa o visual
 - c) Signos o síntomas de disfunción piramidal o extrapiramidal
 - d) Mutismo aquínético

ECJ iatrogénica. La transmisión de esta forma de la enfermedad se da luego de trasplantes de córnea, injertos duros, inyecciones de hormonas extraídas de la hipófisis humana y por contaminación de instrumentos utilizados en procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., electrodos profundos usados para electroencefalografía). En estos casos, el periodo de incubación varía según la vía de infección; así, se ha establecido entre 16 a 20 meses luego de trasplantes de córnea o uso de electrodos profundos, 12 a 16 años después de la administración intravenosa de gonadotropina, y 5 a 30 años luego del tratamiento con hormona de crecimiento por vía intravenosa. La diferencia en el tiempo de incubación refleja posiblemente el tipo de inoculación periférica en contraste con aquellos casos producidos por contacto directo con el parénquima cerebral. El curso clínico es similar al de las formas esporádicas de la enfermedad con demencia, cuadro cerebeloso y alteración visual. No obstante, se ha observado que la ataxia progresiva seguida de demencia son las características clínicas más prominentes en quienes la ruta de inoculación fue periférica, en tanto que en aquellos casos originados por contacto directo con el cerebro (p. ej., uso de electrodos contaminados durante un acto neuroquirúrgico), el déficit cognitivo con contracciones mioclónicas es más común.

Variante de la ECJ (vECJ). La vECJ fue descrita inicialmente en el Reino Unido en 1996 (Will and Ward, 2004; Will *et al.*, 2000; Will, 1998; Will *et al.*, 2002; Zeidler *et al.*, 1997). Afecta con preferencia a adultos jóvenes y se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas progresivas, ataxia, demencia y movimientos involuntarios. Las principales diferencias entre la vECJ y la forma esporádica de la enfermedad son la edad de comienzo (19 a 39 años en la vECJ y 55 a 60 en la forma esporádica), duración de la enfermedad (8 a 22 meses en la vECJ y 2 a 6 meses en la esporádica), ausencia de cambios electroencefalográficos típicos en la vECJ y características neuropatológicas propias. En las fases preclínicas de la vECJ se detectan grandes cantidades de la PrP^{Sc} en los tejidos linfoides. De acuerdo a estudios genéticos, estadísticos y de biología molecular, se ha propuesto que la vECJ se produce como consecuencia de la diseminación de la encefalopatía espongiiforme bovina del ganado al ser humano. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a pesar que millones de habitantes de Europa han tenido exposición a la encefalopatía espongiiforme del ganado, solamente 200 seres humanos han adquirido la vECJ en los últimos años. Además del Reino Unido, también se han detectado casos en Italia, Francia y Canadá. Teniendo en cuenta lo anterior, es posible que en la actualidad existan individuos asintomáticos con la infección. En el cuadro 10-17 se resumen los criterios presentados por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de vECJ. Para el diagnóstico definitivo se requieren de IA y confirmación neuropatológica. Para el diagnóstico de enfermedad probable deben tenerse los criterios descritos en I y 4 de los 5 descritos en II, además de los criterios IIIA y IIIB o I y IVA. El diagnóstico de enfermedad posible se hace con los criterios descritos en I y 4 de los 5 criterios descritos en II, además del criterio IIIA (Eggenberger, 2007).

Cuadro 10-17. Criterios para el diagnóstico de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob

- I.
 - A. Manifestaciones psiquiátricas progresivas
 - B. Duración de la enfermedad de más de 6 meses
 - C. Exclusión de otras enfermedades
 - D. Sin antecedentes de exposición iatrogénica
 - E. No evidencia de enfermedad familiar
- II.
 - A. Síntomas psiquiátricos tempranos
 - B. Síntomas sensoriales dolorosos
 - C. Ataxia
 - D. Mioclonías, corea o distonía
 - E. Demencia
- III.
 - A. EEG sin los hallazgos típicos de la forma esporádica de la enfermedad
 - B. Estudios de imágenes por resonancia magnética demostrando hiperintensidad bilateral en el pulvínar del tálamo
- IV.
 - A. Biopsia positiva de las amígdalas tonsilares

Diagnóstico

En los cuadros 10-16 y 10-17 se resumen los criterios para el diagnóstico de la ECJ. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante la confirmación patológica; sin embargo, la aproximación a éste se logra mediante la sumatoria de la información clínica y los resultados de las diferentes pruebas diagnósticas. Inicialmente, el electroencefalograma fue el estudio paraclínico más utilizado; sin embargo, su poca sensibilidad ha limitado su uso. Característicamente, en las fases iniciales de la enfermedad puede haber lentificación difusa, mientras en fases más avanzadas se pueden observar un patrón de supresión y descargas epileptogénicas periódicas difusas, las cuales se encuentran en 79% de los casos de ECJ esporádica, pero no en pacientes con la variante de la ECJ.

El estudio del LCR es a menudo inespecífico y, aunque en ocasiones demuestra un aumento en la proteinorraquia, es útil para descartar otras entidades presentes en el diagnóstico diferencial de estos pacientes. Otras pruebas que suelen solicitarse son los marcadores de inflamación neuronal que, aunque suelen aumentar en las enfermedades por priones, no son específicos, pudiéndose observar títulos incrementados en otras entidades como encefalitis, enfermedad cerebrovascular, exacerbaciones de esclerosis múltiple y síndromes paraneoplásicos. La prueba más utilizada corresponde a la cuantificación de la proteína 14.3.3. La sensibilidad y especificidad de esta prueba para el diagnóstico de la forma esporádica de la ECJ es de 94 y 93%, respectivamente. Para la variante de la ECJ, la sensibilidad corresponde a 77%. Esta proteína también está aumentada en la mayor parte de las formas familiares de la ECJ, pero no en el insomnio familiar letal y raramente en el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker. Datos falsos positivos pueden presentarse relacionados con contaminación de la muestra. La proteína Tau puede incrementarse también en las enfermedades por priones; en ocasiones

precede al aumento de la proteína 14.3.3; sin embargo, tampoco es específica ya que pacientes con demencias tipo Alzheimer y frontotemporal presentan cifras altas. No obstante, se ha postulado que un valor mayor de 1300 pg/mL en LCR tiene una sensibilidad del 94% y especificidad del 90% para el diagnóstico. Las dos proteínas suelen incrementarse durante el curso de la enfermedad, por lo que en ocasiones es útil hacer un seguimiento cuantitativo para facilitar el diagnóstico.

Los estudios de IRM de estos pacientes generalmente demuestran atrofia cerebral, aumento en el tamaño ventricular, e hiperintensidades en los cortes T2 y FLAIR en la corteza, el tálamo, el núcleo caudado y el putamen. Al respecto, se ha encontrado que 75% de los pacientes con la variante de la ECJ presentan una señal hiperintensa bilateral en el pulvinar del tálamo. La ausencia de afectación de la sustancia blanca ayuda a diferenciar esta patología de otras enfermedades como las vasculitis, las enfermedades desmielinizantes, el linfoma y las infecciones por hongos.

En algunos casos es necesario llegar hasta la biopsia cerebral para establecer el diagnóstico. Ésta debe hacerse tomando la muestra del área donde los estudios por IRM o el EEG demuestran mayores alteraciones. Los cambios espongiiformes sugieren enfermedad por priones. Si se documentan placas de amiloide, el diagnóstico debe ser confirmado por inmunofijación de la proteína priónica. Generalmente, es deseable confirmar el diagnóstico mediante un análisis Western blot en tejido fresco, para establecer la presencia de la proteína priónica. Si la nueva variante de la enfermedad se sospecha, debe obtenerse una biopsia de amígdalas, de ganglios linfático o de la mucosa rectal, lo cual facilita el diagnóstico y evita una biopsia cerebral. Además de lo anterior, los estudios genéticos han permitido confirmar o excluir las formas familiares de la enfermedad mediante el análisis del gen *PRNP*. Otras investigaciones han permitido establecer el polimorfismo en el codón 129. Así, por ejemplo, la alteración para metionina en el codón 129 constituye un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHINKER

El mayor número de casos de esta enfermedad se ha observado con la mutación en el codón 102. El curso clínico es lento y progresivo (en promedio de cinco años) con edad de inicio entre los 20 y 40 años. Característicamente, se aprecia marcada ataxia cerebelosa y disartria seguida de demencia y síntomas parkinsonianos. El cuadro de mioclonías suele no ser prominente.

INSOMNIO FAMILIAR LETAL

El insomnio familiar letal es una enfermedad hereditaria caracterizada por alteraciones del sueño y signos autónomos y neurológicos de origen talámico. El fenotipo de estos pacientes depende de la presencia de una mutación

en D178N en el gen *PRNP* unido a la presencia de una metionina en el codón 129. La edad de presentación está entre los 35 y 61 años con una evolución entre seis meses y tres años. Se presenta con un insomnio progresivo intratable y disautonomía dada por hipertensión, taquicardia, hipertermia e hiperhidrosis. Puede cursar con ataxia y temblor, mientras que el deterioro mental no es tan marcado como en otras enfermedades por priones.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el año 2005 se informó de 8.8 millones de casos nuevos de tuberculosis (TBC) en el mundo, lo cual representa 1.6 millones de muertes cada año (Rock *et al.*, 2008). La afección del SNC por *M. tuberculosis* representa aproximadamente 1% de todos los casos de TBC. La incidencia de TBC en pacientes inmunosuprimidos ha aumentado en los últimos años, en parte debido a un incremento en el número de pacientes con SIDA y al desarrollo de TBC resistente a múltiples fármacos (Bernaerts *et al.*, 2003). El compromiso del SNC por *M. tuberculosis* se puede manifestar en una forma difusa (leptomeningitis exudativa basal) o localizada (tuberculomas, abscesos o cerebritis).

Aunque la TBC del SNC se puede presentar en cualquier edad, aproximadamente 70% de los pacientes son menores de 20 años. Además, debe tenerse en cuenta que el trastorno del SNC se observa en 5 a 10% de todos los pacientes con TBC y en 10% de aquellas personas con TBC y SIDA. Se estima que cerca de 50% de los pacientes con TBC en el SNC tienen tuberculosis pulmonar o de otros órganos. Según el informe del CDC (*Center for Diseases Control*), 6.3% de todos los casos de TBC extrapulmonar en el año 2005 fueron TBC en el SNC. Entre los factores de riesgo más importante para el desarrollo de TBC en el SNC se encuentran la edad (la incidencia es mayor en niños), infección por VIH, desnutrición, antecedente de sarampión reciente, alcoholismo, cáncer, e inmunosupresión (Thwaites *et al.*, 2008; Thwaites y Tran, 2005).

PATOLOGÍA

Los principales hallazgos en los estudios anatomopatológicos en pacientes con TBC del SNC son: tuberculomas miliares, meningitis aguda, aracnoiditis proliferativa difusa de predominio basal y formación de un exudado gelatinoso, encefalitis marginal o meningoencefalitis franca, vasculitis e infartos, hidrocefalia, tuberculomas y abscesos; varias de estas lesiones pueden coexistir. Además, se encuentra daño difuso o en parches de la sustancia blanca -leucoencefalopatía 'alérgica'. La histología es la de un proceso inflamatorio con formación de granulomas tuberculosos, con la presencia de *M. tuberculosis* en

las tinciones de Ziehl-Neelsen. La aracnoiditis proliferativa que predomina en la base del cráneo y en el espacio raquídeo afecta los nervios craneales, el hipotálamo, las raíces y los nervios raquídeos, los vasos sanguíneos y la médula espinal, lo que produce bloqueo de la circulación del LCR e hidrocefalia obstructiva o comunicante. Los vasos sanguíneos de la base están dañados por el proceso inflamatorio y se presenta una panarteritis, que afecta de manera particular ramas perforantes de la arteria cerebral media, lo cual causa los frecuentes infartos que se observan hasta en 55% de las tomografías axiales computarizadas -TAC- y en 25% de las autopsias. Los tuberculomas de gran tamaño son poco frecuentes, generalmente múltiples, se localizan de preferencia en el cerebelo, el puente y el diencefalo, y producen el efecto de una lesión expansiva intracraneal. Los abscesos tuberculosos son raros y suelen ser múltiples. Los abscesos epidurales o subdurales raquídeos secundarios a la espondilitis tuberculosa -mal de Pott-, producen compresión o isquemia medular, de preferencia en la zona torácica inferior (Rock *et al.*, 2008).

MENINGITIS TUBERCULOSA

Datos epidemiológicos.

La meningitis tuberculosa (meningitis TBC) es la forma más común de TBC en el SNC y se observa preferencialmente en niños y adolescentes. En algunos países, la meningitis tuberculosa representa 5 a 7% de todas las admisiones a servicios de neurología (Prasad y Singh, 2008).

Fisiopatología

La infección tuberculosa llega al sistema nervioso en el curso de la primoinfección por diseminación hematogéna, formando pequeños tubérculos en los plexos coroideos, las leptomeninges o la zona subependimaria -focos de Rich-. Estas lesiones permanecen quiescentes durante meses o años y por diversos factores -traumatismo, infección viral, alteraciones de la inmunidad- pueden reactivarse y diseminarse hacia el espacio subaracnoideo o al sistema ventricular, causando la meningitis (Thwaites y Tran, 2005). Además, en el curso de las diseminaciones hematogénas y en la TBC miliar se presenta con frecuencia -30%- compromiso del SN. Los pequeños granulomas pueden crecer y constituir lesiones expansivas conocidas como tuberculomas. Las lesiones por meningitis tuberculosa se extienden hacia el espacio subaracnoideo, en particular de la base del cráneo y del raquis, y dañan los pares craneales y la médula espinal (figura 10-20).

Manifestaciones clínicas

La meningitis tuberculosa puede manifestarse como una meningoencefalitis de curso agudo o subagudo o como una meningitis basal de curso subagudo o crónico. Puede iniciarse con fiebre, cefalea y aparición de estados confu-

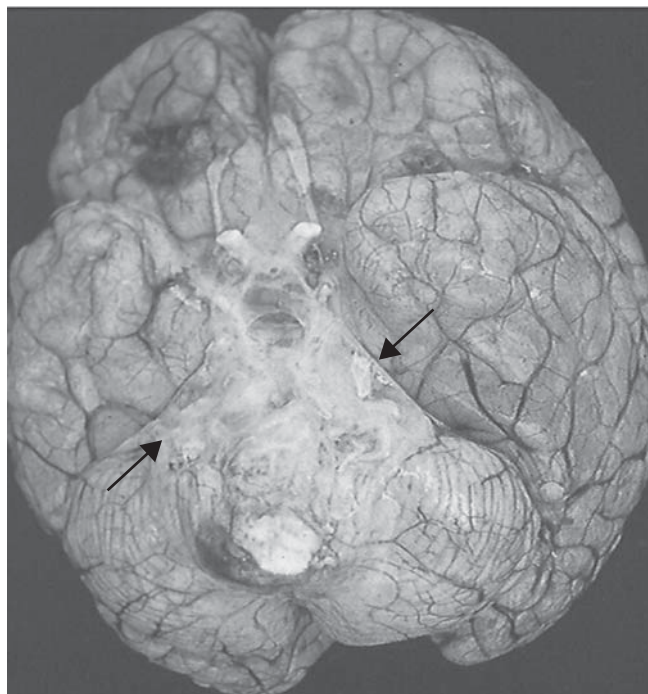


Figura 10-20. Tuberculosis meníngea. Obsérvese la presencia de un exudado con engrosamiento de las meninges de la base (flechas). Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

sionales o psicóticos, seguidos de delirio y de alteración de los pares craneales, principalmente los oculomotores. Al organizarse los exudados aparece la hidrocefalia con manifestaciones de hipertensión intracraneal, papiledema y deterioro del estado de conciencia. En cualquier fase de la evolución pueden ocurrir crisis convulsivas focales o generalizadas. En los niños y en los jóvenes, la enfermedad puede ser muy aguda, con una clínica similar a la de las meningitis bacterianas o las encefalitis virales. Además, se presentan con frecuencia cuadros de ictus con déficit motor por infartos secundarios a la vasculitis. Los signos meníngeos son prominentes y se presentan en dos tercios de todos los casos; la fiebre es rara. El compromiso espinal se debe a la aracnoiditis, a veces muy intensa, de tipo adhesivo, o a la mielopatía que puede ser isquémica por vasculitis, inflamatoria, compresiva o causada por la combinación de estos procesos; puede manifestarse con paraplejía, cuadriplejía, signos radiculares, defectos sensitivos de tipo transverso y alteración de los esfínteres. Esta mielopatía rara vez se presenta aislada sin manifestaciones de meningitis, pero puede preceder a ésta. En las formas crónicas se observa el predominio del trastorno en los pares craneales, demencia y mielopatía. Cuando hay lesión hipotalámica puede manifestarse el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, con hiponatremia e hipoosmolaridad del plasma. En el curso de la enfermedad, cuando no se ha establecido de manera oportuna el tratamiento, el paciente puede evolucionar en el lapso de horas o días, desde cuadros leves a formas graves con depresión de la conciencia y

alto índice de mortalidad. Los antecedentes o la presencia de formas activas de TBC son poco frecuentes.

Como se describió anteriormente, la mayoría de pacientes presenta un exudado inflamatorio que afecta no sólo las cisternas de la base, sino también la fisura de Silvio, el tronco del encéfalo y el cerebelo. Muchas de las manifestaciones neurológicas en estos pacientes se deben a alguno de los siguientes eventos, o a su combinación: 1) obstrucción a la circulación del LCR con hidrocefalia y compromiso de los pares craneales, 2) coalescencia de granulomas con la formación de abscesos o tuberculomas, y 3) vasculitis obliterativa con eventos cerebrovasculares isquémicos (Bernaerts *et al.*, 2003). La gravedad de estas complicaciones refleja el grado de reacción inflamatoria y es determinante para el pronóstico. De acuerdo con lo anterior, la gravedad de la meningitis tuberculosa en el momento de la presentación (de acuerdo al puntaje en la escala de Glasgow) y la presencia o ausencia de déficits neurológicos focales, son los principales factores predictivos de muerte (cuadro 10-18; Rock *et al.*, 2008).

Algunos pacientes presentan síntomas menos frecuentes, como movimientos involuntarios, por lo común temblor secundario a alteración de los núcleos de la base. También pueden observarse mioclonos, corea y hemibalismo. Cada vez se reconocen más pacientes con manifestaciones clínicas indicativas de daño cerebral difuso, pero sin signos ni síntomas de meningitis. Esta variante clínica fue inicialmente descrita en niños de la India como "encefalopatía tuberculosa", caracterizada por alteración del nivel de conciencia, a menudo hasta el coma, convulsiones, movimientos involuntarios y LCR normal. En los estudios anatomopatológicos de estos pacientes se ha documentado la presencia de edema, hemorragia y áreas de desmielinización, lo cual ha llevado a algunos a señalar a este cuadro como una entidad posinfecciosa, similar a la encefalomiелitis alérgica. Debe tenerse en cuenta que esta forma de presentación (encefalopatía tuberculosa) no se ha descrito en adultos.

La meningitis tuberculosa también puede afectar las meninges del canal espinal en menos de 10% de estos pacientes, manifestándose comúnmente como un cuadro de paraplejía. Una cuarta parte de los pacientes con meningitis por TBC con afección del canal espinal presenta tuberculosis vertebral (mal de Pott), lo cual puede llevar a la formación de abscesos vertebrales. Otras manifestaciones menos usuales son los tuberculomas localizados por fuera de la duramadre y la radiculomielitis tuberculosa. Por último, debe tenerse en cuenta que con alguna frecuencia los pacientes con meningitis tuberculosa pre-

sentan un síndrome denominado "síndrome de pérdida de sal de origen cerebral", caracterizado por una hiponatremia hipovolémica.

Diagnóstico

Los estudios de laboratorio muestran alteraciones inespecíficas como anemia, eritrosedimentación globular alta y leucocitosis. La prueba de tuberculina -PPD- puede ser importante especialmente en niños no vacunados con el BCG. Sin embargo, una prueba negativa no descarta la infección por TBC. Cuando hay infección pulmonar, el análisis de esputo y el lavado y cepillado bronquial son por lo general positivos para el bacilo tuberculoso. Estos procedimientos son esenciales para el diagnóstico de TBC.

Estudio de LCR

Éste es fundamental para el diagnóstico. En estos casos, la presión intracraneal está incrementada, el aspecto del líquido es turbio o xantocrómico y, si se deja reposar, se observa la aparición de coágulo (también llamado retículo de Mya); el recuento celular muestra pleocitosis leve a moderada de predominio linfocitario; sin embargo, en las formas agudas y en los estados iniciales pueden observarse abundantes neutrófilos. También se observa un aumento en el contenido de neutrófilos después del comienzo del tratamiento antituberculoso (respuesta paradójica), lo cual se ha relacionado con una reacción de hipersensibilidad secundaria a la liberación de proteínas de *M. tuberculosis*, secundaria al tratamiento. Las proteínas del líquido están aumentadas, especialmente en las meningitis basales y en las aracnoiditis espinales, con cifras de más de 1 g/mL. La glucosa está disminuida en 70% de los casos, a veces con cifras muy bajas.

Estudios microbiológicos

El estudio bacteriológico incluye el análisis directo con coloraciones de ZN o de Auramina para el BK, que son positivas en 10 a 30% de los casos, dado que la población de bacilos en el LCR es muy pequeña. Los cultivos en medios selectivos son positivos en 30 a 80% de los casos, según las técnicas y procedimientos usados, y demoran en crecer de tres a seis semanas, por lo cual no son útiles para tomar decisiones oportunas de tratamiento. Se debe insistir en el diagnóstico en las primeras muestras de LCR, puesto que el BK desaparece rápidamente de él y de los tejidos una vez se ha establecido el tratamiento antibacilar. No es raro que el análisis inicial del LCR sea normal o que presente muy escasas alteraciones. Cuando se sospecha el diagnóstico de TBC en el SNC se debe tomar una nueva muestra de cerca de 20 mL de LCR, por punción lumbar o cisternal luego de 24 a 48 h de la inicial, con lo cual se obtiene mayor positividad del estudio bacteriológico. La necesidad de obtener un diagnóstico rápido ha originado el desarrollo de técnicas de detección de antígenos y anticuerpos por métodos inmunoenzimáticos -ELISA-, la determinación de la enzima adenosín deaminasa -ADA- y la reacción en cadena de la polimerasa -PCR-. La ADA es una enzima del metabolismo de

Cuadro 10-18. Clasificación de la meningitis tuberculosa según el grado de gravedad

Grado	Puntaje en la escala de Glasgow	Presencia de déficits neurológicos focales
I	15	-
II	10 a 14	+/-
	15	+
III	Menos de 10	+/-

las purinas cuya presencia, asociada con proliferación y diferenciación linfocitaria, se considera como un marcador de inmunidad mediada por células. Hay dos isoformas de la ADA: ADA1 y ADA2. La ADA1 está presente en varios tejidos, particularmente en linfocitos y macrófagos, en tanto que la ADA2 se encuentra casi exclusivamente en macrófagos y su incremento se considera como un marcador de infecciones y enfermedades del sistema inmunitario. De acuerdo a lo anterior, la sensibilidad y especificidad de esta enzima para el diagnóstico de meningitis TBC no son las más óptimas. En la actualidad, además de los estudios mencionados, es conveniente practicar el estudio para el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, dada la frecuente relación entre estas infecciones.

Estudios radiográficos

Las radiografías del tórax muestran lesiones de tipo TBC hasta en la mitad de los casos; en las radiografías de la columna vertebral pueden encontrarse espondilitis y abscesos paravertebrales -mal de Pott-. En los estudios neurorradiológicos (TAC e IRM) se encuentran hidrocefalia e infartos cerebrales de diversas localizaciones hasta en la mitad de los casos, así como realce meníngeo con el medio de contraste y alteración de las sistemas basales por la aracnoiditis. Pueden observarse granulomas que toman la forma de lesiones hipodensas con realce periférico en forma anular, únicos o múltiples (figura 10-21). También se aprecian tuberculomas, lesiones únicas o múltiples que toman el medio de contraste en la TAC o IRM (figuras 10-21 y 10-22). Los estudios de IRM tienen mayor sensibilidad, muestran mejor las lesiones de la sustancia blanca; por ello, son el procedimiento de elección para estudiar las lesiones espinales. Además, revelan la arac-

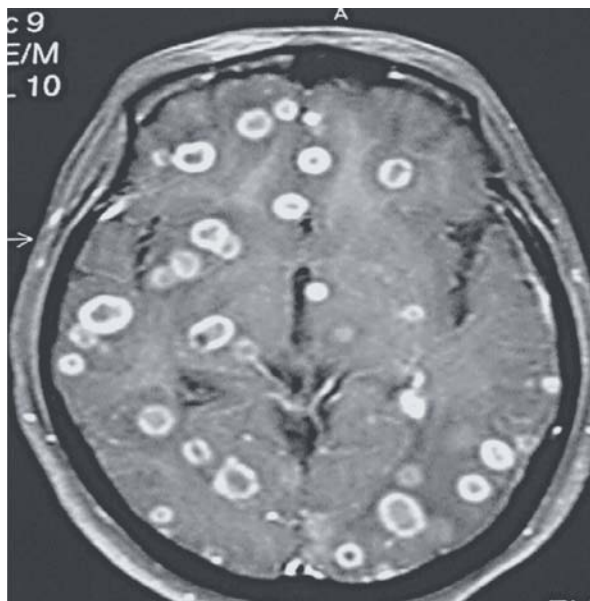


Figura 10-21. Tuberculosis cerebral. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central. Nótese la presencia de múltiples lesiones parenquimatosas.

noiditis, las lesiones compresivas, las alteraciones de la médula por vasculitis y las lesiones vertebrales y paravertebrales. Con el tratamiento apropiado y la mejoría del proceso se puede notar en controles sucesivos la desaparición o mejoría de las lesiones.

Diagnóstico diferencial

Es muy amplio y se deben tener en cuenta las otras meningitis granulomatosas y linfocitarias, tales como criptococosis, cisticercosis, neurosífilis, meningitis neoplásica, sarcoidosis y meningitis bacterianas parcialmente tratadas. Los principales criterios diagnósticos que sirven de pauta para la atención y la iniciación temprana del tratamiento ante la sospecha de MTB son: 1) cuadro clínico y LCR compatibles; 2) demostración bacteriológica del BK en el LCR; 3) prueba de tuberculina -PPD- positiva en niños; 4) evidencia de focos activos de TBC extrameníngeos; 5) exposición reciente a contagio de TBC; 6) respuesta al tratamiento antiTBC, y 7) estudios neurorradiográficos -TC o IRM- compatibles.

Tratamiento

Aunque las pautas para el tratamiento óptimo de la TBC pulmonar han sido claramente establecidas, lo propio no ocurre con la TBC del SNC. En el cuadro 10-19 se presentan las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America*, el *Center for Disease Control and Prevention*, y la *American Thoracic Society* (Taylor *et al.*, 2005; Centers for Disease Control and Prevention, 2008; American Thoracic Society/CDC, 2003; Rock *et al.*, 2008; Simmons *et al.*, 2005; Thwaites *et al.*, 2004; Thwaites y Tran, 2005).

Antibioticoterapia

En general, debe tenerse en cuenta que los fármacos antiTBC tienen efectos diferentes. Así, la isoniazida elimina la mayor parte de los bacilos que se encuentran en la fase de replicación rápida en las primeras dos semanas de tratamiento, para lo cual la estreptomycin y el etambutol pueden ser de ayuda. Después de esta fase aguda, la rifampicina y la pirazinamida son importantes para esterilizar las lesiones. Por lo tanto, esos dos agentes son fundamentales para el éxito de los esquemas de tratamiento a seis meses. La rifampicina mata los microorganismos que no se encuentran en la fase de replicación o aquellos que lo están haciendo lentamente, en tanto que la pirazinamida elimina los bacilos localizados en lugares en los cuales otros fármacos tienen dificultad para llegar.

Basados en las consideraciones anteriores, se recomienda la administración de una fase intensiva con cuatro fármacos, seguida por una fase de continuación con dos medicamentos. En los primeros dos meses deben administrarse isoniazida, rifampicina, pirazinamida y alguna de las siguientes: estreptomycin, etambutol o etionamida. Aunque la Sociedad Torácica Británica recomienda el uso de estreptomycin o etambutol, debe recordarse que estos dos agentes penetran la barrera hematoencefálica sólo cuando hay una reacción inflamatoria; además, ambos tienen efectos secundarios importantes. Lo anterior, añadido a la presencia de un número creciente de casos resistentes al

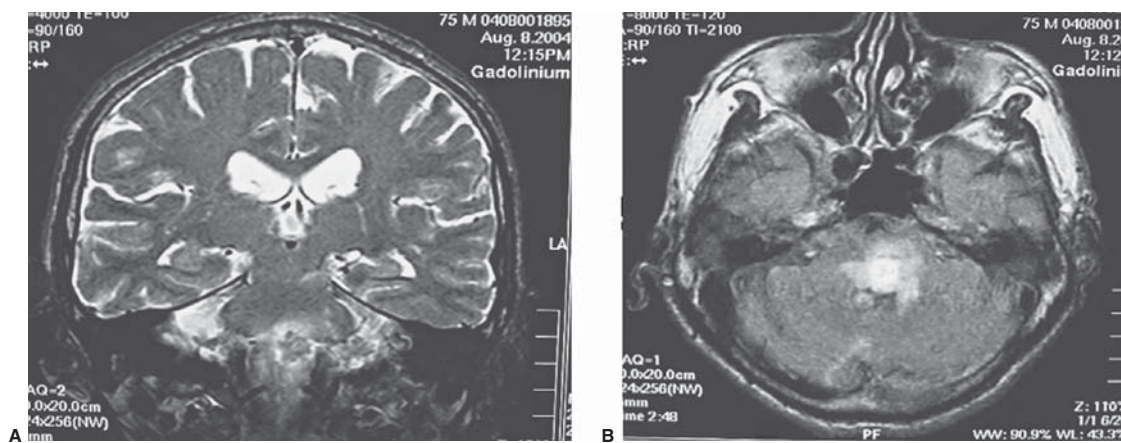


Figura 10-22. Tuberculoma. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con diagnóstico de tuberculoma en el tallo encefálico (flecha en A) y en la cisterna *ambiens* (flecha en B).

etambutol, ha llevado a la recomendación de la estreptomina como cuarta opción. La etionamida tiene un acceso excelente a través de la barrera hematoencefálica, lo cual la ha llevado a ser utilizada en algunos grupos humanos, particularmente en el sur de África. También hay que considerar, que debe administrarse piridoxina a pacientes tratados con isoniazida. La isoniazida y la pirazinamida atraviesan libremente la barrera hematoencefálica, al contrario de la rifampicina que tiene una penetración muy limitada. Lo anterior ha llevado a considerar a la isoniazida y la pirazinamida como los pilares básicos para el tratamiento de estos pacientes. En general, se recomienda que el tratamiento se continúe durante 9 a 12 meses. Sin embargo, algunos autores han postulado que, en ausencia de resistencia al tratamiento, seis meses es suficiente (van Loenhout-Rooyackers *et al.*, 2001). La Sociedad Torácica Británica recomienda tratamiento durante 18 meses en quienes no toleran la pirazinamida (American Thoracic Society/CDC, 2003; Taylor *et al.*, 2005; Torok *et al.*, 2007).

Uso de esteroides

El uso de corticoesteroides en pacientes con meningitis tuberculosa es controvertido. Aunque se ha informado

que la administración de este grupo de fármacos disminuye la reacción inflamatoria en el espacio subaracnoideo, también se ha propuesto que los esteroides tienen un efecto negativo sobre la inmunidad celular del huésped, además de disminuir la penetración en el SNC de los fármacos utilizados para el tratamiento de esta entidad. No existe evidencia hasta el momento que indique que los esteroides disminuyan la penetración en el LCR de las sustancias comúnmente utilizadas en estos pacientes.

Un estudio placebo controlado de pacientes con TBC señaló que el uso de dexametasona en estas personas se relaciona con una disminución en la mortalidad, pero no en la morbilidad. Desafortunadamente, esta conclusión no fue válida para pacientes infectados con el VIH (220 de Rock, 2008). En la actualidad, la *Infectious Diseases Society of America*, el *Center for Disease Control and Prevention*, y la *American Thoracic Society* respaldan el uso de dexametasona como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con TBC del SNC. La dosis recomendada de dexametasona es 8 mg/día en pacientes de menos de 25 kg de peso y 12 mg/día en aquellos con más de 25 kg, incluyendo adultos. Esta dosis inicial se administra durante tres semanas, disminuyéndose gradualmente en las tres sema-

Cuadro 10-19. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), de la Sociedad Americana del Tórax (ATS), y del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) para el tratamiento del paciente con meningitis tuberculosa

Fármaco	Dosis en niños	Dosis en adultos	Vía de administración	Duración del tratamiento
Isoniazida	10 a 15 mg/kg (máximo: 300 mg)	5 mg/kg (máximo: 300 mg)	Oral	9 a 12 meses
Rifampicina	10 a 20 mg/kg (máximo: 600 mg)	10 mg/kg (máximo: 600 mg)	Oral	9 a 12 meses
Pirazinamida	15 a 30 mg/kg (máximo: 2 000 mg)	40 a 55 kg peso: 1 000 mg	Oral	2 meses
		56 a 75 kg peso: 1 500 mg		
		76 a 90 kg peso: 2 000 mg		
Etambutol	15-20 mg/kg (máximo: 1 000 mg)	40 a 55 kg peso: 800 mg	Oral	2 meses
		56 a 75 kg peso: 1 200 mg		
		76 a 90 kg peso: 1 600 mg		

nas siguientes. Un esquema alternativo es 0.3 mg/kg/día para pacientes con enfermedad grado I, y 0.4 mg/kg/día para aquellos con enfermedad grados II y III, seguidas por una disminución progresiva de la dosis en las seis semanas siguientes (Thwaites *et al.*, 2004; Prasad y Singh, 2008; Prasad *et al.*, 2000).

Cirugía

La cirugía está indicada en algunos pacientes para el tratamiento de la hidrocefalia, la reducción del efecto de masa asociado con la presencia de tuberculosis, y el drenaje de abscesos. En este punto debe tomarse en cuenta que, debido al efecto beneficioso del fármaco antituberculoso y de la dexametasona como coadyuvante, la indicación de cirugía para pacientes con tuberculosis es cada vez menos clara.

Profilaxis

Se estima que cerca de 100 millones de niños son vacunados con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) cada año en el mundo. Un número significativo de estudios indica que el BCG tiene una eficacia de aproximadamente 75 a 85% para la prevención de meningitis tuberculosa, lo cual ha sido respaldado por metaanálisis posteriores (Rodrigues *et al.*, 1993; Colditz *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1995). No obstante, debe recordarse que la vigencia del BCG para proteger contra la meningitis por TBC se mantiene durante 10 años. Al respecto, se estima que se necesitan vacunar 3 435 niños con el BCG para prevenir un caso de meningitis tuberculosa.

TUBERCULOMAS DEL SNC

Los tuberculomas del SNC se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con tuberculosis pulmonar miliar. Pueden localizarse en el cerebro, la médula espinal, el espacio subaracnoideo, subdural o epidural, y ser múltiples o solitarios (figuras 10-21 y 10-22). En niños, la localización más frecuente es infratentorial, en tanto en adultos la mayor parte de estas lesiones se observa en el compartimiento supratentorial, muy a menudo en los lóbulos frontales y parietales. Gran parte de los tuberculomas se localiza en la unión entre la sustancia blanca y la gris, lo cual respalda la hipótesis de una diseminación hematológica. La presentación clínica suele ser más sutil que en los pacientes con meningitis por TBC y la mayoría de pacientes presenta cefalea, hipertensión intracraneal, convulsiones, déficits neurológicos focales y papiledema. Algunas personas presentan fiebre, y los análisis de LCR son con frecuencia inespecíficos. Existen tres formas de presentación radiográfica: granuloma no caseificante, granuloma caseificante con centro sólido, y granuloma caseificante con centro líquido. El diagnóstico diferencial debe de hacerse con otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, micosis, parásitos como el cisticercos y el toxoplasma, y con neoplasias multicéntricas como el hemangioblastoma y las metástasis cerebrales.

ABSCEOS TUBERCULOSOS

Ésta es una complicación poco frecuente que se observa en menos de 10% de los pacientes con TBS del SNC. Las

lesiones se forman a partir de granulomas tuberculosos parenquimatosos o por la diseminación al cerebro de focos infecciosos localizados en las meninges. En contraste con los tuberculomas, lo cuales contienen pocos bacilos, los abscesos tuberculosos tienen un alto contenido bacilífero. El curso clínico de estos pacientes es más agudo y de evolución rápida que en pacientes con tuberculomas; en muchos los casos se caracteriza por fiebre, cefalea y trastornos neurológicos focales.

CEREBRITIS TUBERCULOSA

Es una forma infrecuente de TBC del SNC descrita en pacientes VIH negativos y caracterizada por realce focal intenso de los giros cerebrales. En los estudios anatomopatológicos de estas personas se encuentra microgranulomas, infiltrados linfocitarios, células gigantes de Langerhans, células epitelioides, y algunos bacilos tuberculosos.

RADICULOMIELITIS TUBERCULOSA

La radiculomielitis tuberculosa es causada por alteración del canal espinal y de las raíces nerviosas. Con frecuencia acompaña a la TBC intracraneal y su presencia debe investigarse en pacientes con meningitis por TBC y síntomas medulares. La médula torácica se afecta con mayor frecuencia, seguida de las regiones lumbar y cervical. Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de esta entidad: 1) diseminación hematológica desde un foco localizado distinto al SNC, 2) extensión a partir de una meningoencefalitis intracraneal, y 3) extensión a partir de un foco de espondilitis tuberculosa. La siringomielia es una complicación frecuente en estos pacientes.

ENFERMEDADES PARASITARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las enfermedades parasitarias del SNC se pueden dividir en dos grandes grupos: las causadas por helmintos y las producidas por protozoarios. De las originadas por helmintos, la más común e importante es la cisticercosis. En este grupo se encuentran también la equinococosis, la esquistosomiasis, la triquinosis y la paragonimiasis. En las producidas por protozoarios se encuentran el paludismo, la tripanosomiasis, las infecciones por amebas y la toxoplasmosis.

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

Neurocisticercosis

Datos epidemiológicos

La neurocisticercosis es la enfermedad parasitaria más común del sistema nervioso (Carpio *et al.*, 1998; Carpio,

2002; Pal *et al.*, 2000) y una de las principales causas de epilepsia adquirida en países en vías de desarrollo. De acuerdo a lo anterior, se calcula que en Perú, Ecuador y México, aproximadamente la mitad de los pacientes con un síndrome convulsivo de inicio tardío tiene evidencia radiográfica de neurocisticercosis (Serpa *et al.*, 2006). En EUA, la neurocisticercosis se observa con más frecuencia en la población inmigrante, sobre todo la procedente de México y América Central. La infección ocurre cuando el ser humano se convierte en huésped intermediario de *Taenia solium*, por ingesta de huevecillos alojados en alimentos contaminados o por contaminación vía oral-fecal (García HH, *et al.*, 2003). Alrededor de 8 a 12% de las personas en áreas endémicas tienen anticuerpos contra el parásito, lo cual indica que en algún momento han estado en contacto con él.

Fisiopatología

Taenia solium en su forma adulta es un gusano plano que puede alcanzar de 2 a 4 m de longitud o incluso más, y que habita en regiones proximales del intestino delgado sin que a menudo produzca sintomatología alguna. El huésped definitivo es el cerdo, el cual puede tener acceso a heces humanas en un ambiente doméstico con ausencia de acueductos y condiciones sanitarias inadecuadas, donde puede ingerir los huevecillos de *T. solium* y de esta manera perpetuar el ciclo. El parásito en estadio adulto se conforma de un escólex (cabeza) y diversos segmentos corporales denominados proglótides. Cuando habita el intestino del huésped intermediario excreta huevecillos y proglótides de forma irregular, los cuales pueden verse en las heces y su ingestión causa neurocisticercosis. Cada proglótide contiene aproximadamente 40 000 huevecillos, y cada embrión está rodeado por una capa con seis ganchos, por lo cual se ha denominado embrión hexacanto. En promedio, una *T. solium* puede liberar 300 000 huevecillos al día. Tras la ingestión de los huevecillos, éstos eclosionan en la luz del duodeno, formando oncosferas, capaces de atravesar la pared intestinal, logrando entrar en el torrente sanguíneo para luego diseminarse vía hematogena y, por último, alojarse en un tejido, en especial el cerebro y el músculo, sitios donde el cisticercos se desarrolla posteriormente. El cisticercos o parásito en su etapa larvaria (*Cysticercus cellulosae*) reside en el tejido infectado en forma de quiste y se caracteriza por presentar un escólex rodeado de una vesícula formada por la extensión del tegumento parasitario (figura 10-23). La ingesta de carne de cerdo infectada con cisticercos es causa de infestación por *Taenia solium* y usualmente la respuesta inmunitaria del huésped destruye rápidamente los quistes en la mayor parte de los casos, excepto en tejidos inmunológicamente privilegiados como el cerebro y el ojo.

Una vez que el cisticercos ha alcanzado el tejido cerebral, el parásito evade la respuesta inmunitaria del huésped mediante varios mecanismos, como la inhibición del complemento y la liberación de ciertas citocinas. Por ello, en estadios iniciales se presenta una reacción inflamatoria leve a moderada que rodea al parásito y que depende del número de lesiones y ubicación en el SNC. El estadio

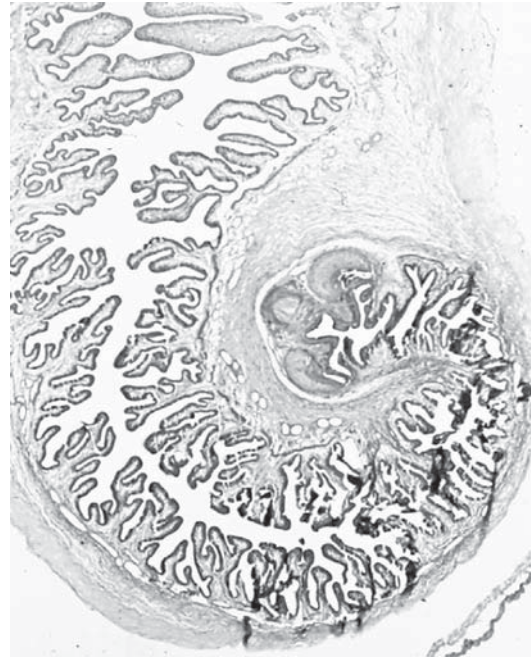


Figura 10-23. Larva de *Taenia solium*. Corte histológico del parásito donde se observan las ventosas, los ganchos y el canal espiral de la larva. Coloración de hematoxilina y eosina. Magnificación 100X. Cortesía: Dr. Fernando Velandía Hurtado.

vesicular consiste en la formación de un quiste de pared delgada, el cual envuelve el cisticercos, manteniéndolo viable incluso por años (figura 10-24). Cuando la reacción inmunitaria del individuo logra contrarrestar los mecanismos de evasión del parásito, el cisticercos inicia su primera fase de involución que consiste en tres etapas degenerativas: coloidal, granular y calcificada. En la fase coloidal, el líquido de la vesícula se torna turbio y el escólex presenta signos tempranos de degeneración. En la fase granular, la pared del quiste y el escólex se transforman en un material mineralizado y granular. Es en esta fase en la cual las lesiones se visualizan como anillos o nódulos que realzan en las imágenes de resonancia magnética. La fase calcificada se caracteriza por calcificación completa del quiste y de los remanentes del parásito. Debido a que algunos pacientes ingieren huevecillos repetidamente a lo largo de un determinado periodo, es factible observar en ellos diferentes estadios de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede presentarse de diversas maneras de acuerdo a la localización del parásito, la cual puede ser intraparenquimatosa, extraparenquimatosa, subaracnoidea, meníngea, intraventricular, espinal y ocular. Independientemente de su localización, en la valoración de estos pacientes es de gran importancia documentar viajes recientes a regiones endémicas y/o lugar de residencia.

Forma intraparenquimatosa. En ésta, los quistes tienden a alojarse en la corteza cerebral y en los núcleos de



Figura 10-24. Neurocisticercosis. Corte orbitomeatal del encéfalo de un paciente con neurocisticercosis. Nótese la presencia de múltiples quistes con el parásito en su interior (flechas). Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

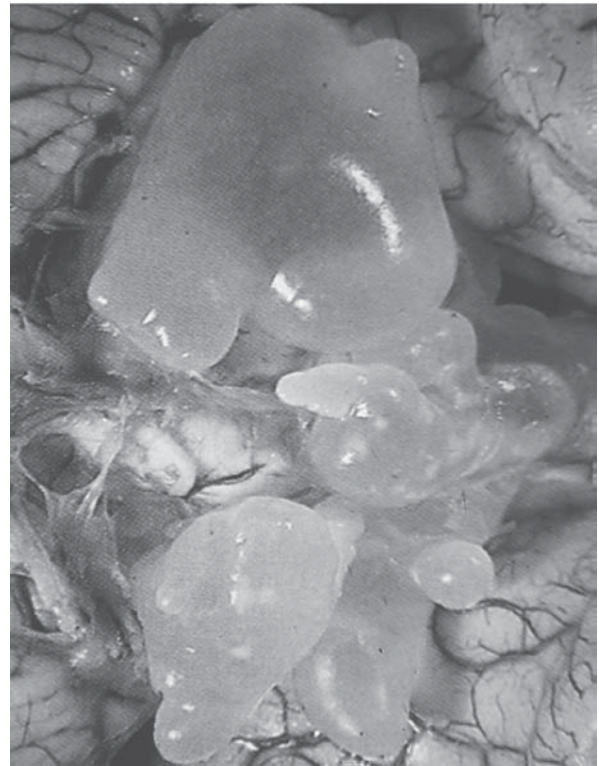


Figura 10-25. Neurocisticercosis. Cisticerco racemoso. Nótese la presencia de múltiples lesiones quísticas gigantes. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

la base. Aproximadamente 75% de estas personas presenta convulsiones, con frecuencia recurrentes. Cuando las lesiones son múltiples se puede manifestar encefalopatía con cefalea, vómito y alteración del estado de conciencia y estado de mal epiléptico.

Forma extraparenquimatosa. En esta presentación, los quistes tienden a crecer de manera desorganizada e irregular, generando una respuesta inflamatoria más intensa (figura 10-25). Las lesiones tienden a ser de mayor tamaño y se desarrollan en áreas donde el espacio disponible lo permite, tales como la cisura de Silvio y las cisternas en la base del cerebro. Las formas extraparenquimatosas varían en sus síntomas y pronóstico; sin embargo, una de las manifestaciones más comunes es la hipertensión intracraneal causada por el efecto de masa, obstrucción a la circulación normal del LCR, oclusión del sistema ventricular por un quiste y reacción inflamatoria meníngea con aracnoiditis.

Las crisis convulsivas, generalmente motoras, sensoriales y/o generalizadas, son la manifestación clínica más común en estos pacientes. Durante el tratamiento, las crisis convulsivas pueden exacerbarse debido a la muerte de los parásitos, lo cual lleva a liberación de antígenos y, subsecuentemente, a una mayor respuesta inflamatoria. También es posible observar déficits neurológicos focales que dependen del tamaño, la localización y el efecto

compresivo del quiste, así como de la respuesta inmunitaria del huésped. Se pueden apreciar trastornos tales como hemiparesia, monoparesia, afasia, defectos campimétricos, parálisis facial y, en ocasiones, deterioro mental progresivo.

Forma subaracnoidea. Es la de peor pronóstico ya que el crecimiento desorganizado de los quistes logra infiltrar estructuras vecinas produciendo una gran reacción inflamatoria que se reflejará en altas concentraciones de proteínas y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La adherencia del cisticerco a un vaso sanguíneo subaracnoideo puede debilitar la pared del vaso y, de manera potencial, promover el desarrollo de un aneurisma; por lo general, los vasos del polígono de Willis pueden verse afectados. En raras ocasiones el cisticerco puede localizarse en el espacio subaracnoideo espinal y puede inducir cambios inflamatorios o desmielinizantes en las raíces ventrales y dorsales de nervios periféricos.

Forma meníngea. Se presenta de manera característica como una aracnoiditis o con signos de inflamación meníngea e hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma cardinal; también se observa papiledema, compromiso de nervios craneales y deterioro en el estado de conciencia hasta coma. La hidrocefalia es una complicación común. La aracnoiditis por cisticerco puede originar vasculitis, llevando a la formación de infartos lacunares múltiples.

Forma intraventricular. Las manifestaciones en esta presentación dependen del ventrículo afectado. Debido a su localización, el daño del cuarto ventrículo produce manifestaciones clínicas más graves. La hidrocefalia es relativamente común por bloqueo del tránsito del LCR. En ocasiones, es posible observar hidrocefalia intermitente que varía con los cambios de posición de la cabeza debida a un efecto de válvula del quiste sobre las vías de drenaje del LCR (síndrome de Bruns; Torres-Corzo *J et al.*, 2006).

Forma espinal. Es una forma rara que se presenta ocasionalmente en pacientes con neurocisticercosis. En estos casos está localizada con mayor frecuencia en la zona cervical con la presencia de cisticercos en los espacios intradural y extramedular. Los de localización torácica son menos frecuentes y por lo general intramedulares. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta como mielopatía, síndrome de Brown-Sequard, trastorno motor y/o sensitivo, dolor radicular o síndrome de cauda equina.

Forma ocular. Esta presentación puede asociarse con las formas meníngeas e intraventriculares; el primer signo que sugiere cisticercosis ocular es el papiledema, en ocasiones en presencia de parálisis del nervio motor ocular (abducens), atrofia óptica, anomalías pupilares y nistagmo (Jethani *J et al.*, 2007). El compromiso de pares craneales es infrecuente. Sin embargo, en algunos casos, puede ser causa del síndrome pretectal (Cantu *C et al.*, 1996) y oftalmoplegia internuclear (Bolaños *I et al.*, 2004). Al parecer, la larva penetra el espacio subretiniano a través de las arterias ciliares posteriores desde donde pasa a la cavidad vítrea. Sin tratamiento, la reacción inflamatoria es intensa y puede llevar a la ceguera en el curso de tres a cinco años (Chung *GW et al.*, 2002).

La invasión del nervio óptico es aún más rara, con pocos casos informados en la literatura. Cuando está presente, se caracteriza por la aparición recurrente de episodios de neuritis óptica con disminución unilateral de la agudeza visual, papiledema e hiperemia, recuperación de la agudeza visual posterior al tratamiento con esteroides y recurrencia de síntomas visuales y papiledema. El diagnóstico no es claro hasta que se visualiza en estudios de IRM el quiste infiltrando el nervio óptico (Venkatesh *R et al.*, 2008). La forma usual de presentación es la neuritis óptica atípica, neurorretinitis y atrofia óptica, y el sitio más común donde se puede alojar el quiste es en la porción retrobulbar del nervio óptico. El compromiso bilateral es raro aunque se ha documentado en asociación con múltiples lesiones intraparenquimatosas (Gulliani *BP et al.*, 2001).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en un alto nivel de sospecha clínica, análisis serológicos, estudios del LCR e imágenes diagnósticas. En los cuadros 10-20 y 10-21 se resumen los criterios para el diagnóstico de neurocisticercosis (Del Brutto *et al.*, 2001).

Análisis de LCR. El LCR de estos pacientes puede mostrar pleocitosis, aumento de proteínas y usualmente niveles normales de glucosa. Es posible encontrar eosinófilos de manera ocasional. La síntesis de IgG está incre-

Cuadro 10-20. Criterios para el diagnóstico de neurocisticercosis

Absolutos

1. Demostración histológica del parásito por biopsia cerebral o lesión de cordón espinal
2. Lesión quística visible en imágenes de RM o TC
3. Visualización directa de parásitos subretinianos mediante fundoscopia

Mayores

1. Lesiones altamente sugerentes de neurocisticercosis en estudios de neuroimagen (RM o TC con lesiones quísticas sin escólex, lesiones captantes o calcificaciones cerebrales parenquimatosas típicas)
2. EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*) positivo en suero (extracto purificado de antígenos de *T. solium*) para la detección de anticuerpos anticisticercosis
3. Resolución de lesiones quísticas intracraneales posterior al tratamiento con albendazol o praziquantel
4. Resolución espontánea de lesiones pequeñas captantes de contraste (lesión solitaria, captante, en anillo que mide menos de 20 mm de diámetro en un paciente con convulsiones, exploración neurológica normal y sin evidencia de enfermedad sistémica)

Menores

1. Lesiones compatibles con neurocisticercosis, documentadas mediante neuroimágenes (imágenes de RM o TC mostrando hidrocefalia o captación anormal del contraste en leptomeninges y/o mielogramas mostrando defectos múltiples de llenado)
2. Manifestaciones neurológicas sugerentes de neurocisticercosis (convulsiones, signos de focalización, hipertensión intracraneal y demencia)
3. ELISA positivo en líquido cefalorraquídeo para detección de anticuerpos anticisticercosis o antígenos de cisticercosis
4. Cisticercosis extracerebral (confirmación histológica de cisticercosis subcutánea o muscular, radiografías simples mostrando calcificaciones en tejido blando o visualización directa de cisticercos en la cámara anterior del ojo)

Epidemiológicos

1. Evidencia de contacto con un huésped de *T. solium*
2. Individuos provenientes de un área endémica de neurocisticercosis
3. Antecedentes de viajes frecuentes a un área endémica

mentada en 75% de los pacientes y se pueden observar bandas oligoclonales en 30% de los casos.

Estudios serológicos. Estos estudios detectan anticuerpos en pacientes con infecciones presentes o pasadas y, en algunos casos, identifican antígenos en pacientes con lesiones agudas. Entre los estudios inmunodiagnósticos utilizados con mayor frecuencia en estos pacientes se encuentra la fijación del complemento, la hemaglutinación indirecta, ELISA (del inglés *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) y el EITB (del inglés *Enzyme-linked Immuno-electrotransfer Blot Assay*). Es importante considerar que la sensibilidad y especificidad del ELISA es de sólo 50 y 65%, por lo cual sus resultados deben interpretarse con cuidado. Aunque se ha descrito que la sensibilidad y la especificidad del EITB son superiores al 90%, debe recordarse que en pacientes con un quiste único o lesiones aisladas, la sensibilidad de esta prueba es de solamente el 25%. De acuerdo a lo anterior, la prueba EITB es negativa en pacientes con lesiones calcificadas o cuando el cisticercosis ya ha muerto. Igualmente, esta

Cuadro 10-21. Certeza del diagnóstico de neurocisticercosis

Definitivo

1. Presencia de un criterio absoluto
2. Presencia de dos criterios mayores más un criterio menor y un criterio epidemiológico

Probable

1. Presencia de un criterio mayor más dos criterios menores
2. Presencia de un criterio mayor más un criterio menor y un epidemiológico
3. Presencia de 3 criterios menores más un criterio epidemiológico

prueba puede ser positiva en pacientes con teniasis (pacientes infectados con *T. solium*, pero no con su forma larval (cisticerco), lo cual disminuye la utilidad de esta técnica cuando se realiza en pacientes que viven en áreas endémicas. Es importante utilizar una prueba para la detección del antígeno. La PCR ha demostrado resultados alentadores, pero todavía con limitaciones importantes.

Imágenes diagnósticas. Los hallazgos neurorradiológicos en estos pacientes dependen de la etapa de desarrollo del parásito. Así, en la forma vesicular, en la cual el cisticerco se encuentra vivo, la pared del quiste generalmente no es visible, pero su contenido es hipodenso y bien definido (figura 10-26). En general, estas lesiones no tienen edema perilesional, no realzan con el medio de contraste y, en la mayor parte de los casos, demuestran la presencia de un nódulo brillante en su interior que corresponde al escólex del parásito. Cuando este último comienza a degenerarse (quiste coloidal), su apariencia en los estudios neurorradiológicos es la de una lesión anular que realza con el medio de contraste y rodeada por edema (fase encefalítica aguda; figura 10-27). El edema en estos casos es mejor detectado por los estudios de IRM, técnica FLAIR. Cuando el parásito ya está degenerado (cisticercosis granular), las lesiones son hiperintensas y rodeadas por un anillo de edema y gliosis después

de la administración de gadolinio en los estudios de IRM. Los cisticercos calcificados (muertos) se aprecian en la TAC de cerebro como nódulos hiperdensos sin edema perilesional o realce con el medio de contraste, que por lo general no se visualizan bien las técnicas de IRM comúnmente utilizadas. La sensibilidad para detectar estas lesiones es mayor con los estudios de IRM cuando éstas se asocian con edema (García *et al.*, 2005). En ocasiones, las lesiones pueden desplazarse cuando el paciente mueve su cabeza.

Las lesiones intraventriculares inicialmente son isodensas con el LCR y, por lo tanto, pueden ser difíciles de detectar con la TAC. En contraste, los estudios de IRM tienen una alta sensibilidad para detectar estas lesiones debido a que las propiedades de su señal difieren de las del LCR normal, sobre todo en los estudios con técnica FLAIR. En pacientes con la forma espinal de la enfermedad se puede observar un alargamiento simétrico de la médula causado por la presencia de quistes intramedulares, o formacionesseudoreticulares dentro del canal espinal debidas a la presencia de quistes leptomenígeos.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes tiene cinco pilares básicos: 1) sintomático (incluye antiinflamatorios y antiepilépticos), 2) tratamiento de la hipertensión intracraneal, 3) tratamiento quirúrgico, 4) algunas formas de neurocisticercosis requieren de terapéutica individualizada (p. ej., la forma intraventricular, la subaracnoidea y la de los quistes en crecimiento), y 5) uso de antiparasitarios (García *et al.*, 2005; Serpa *et al.*, 2006).

Tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa. Para el tratamiento de esta variante de la enfermedad se recomienda el uso de albendazol (15 mg/kg/día por vía oral durante siete días o más). Se ha informado que este régimen de tratamiento resulta en la destrucción de la mayor parte de las lesiones quísticas, lo cual se traduce en una disminución del 45% en las crisis convulsivas. Durante la primera semana de tratamiento, se recomien-

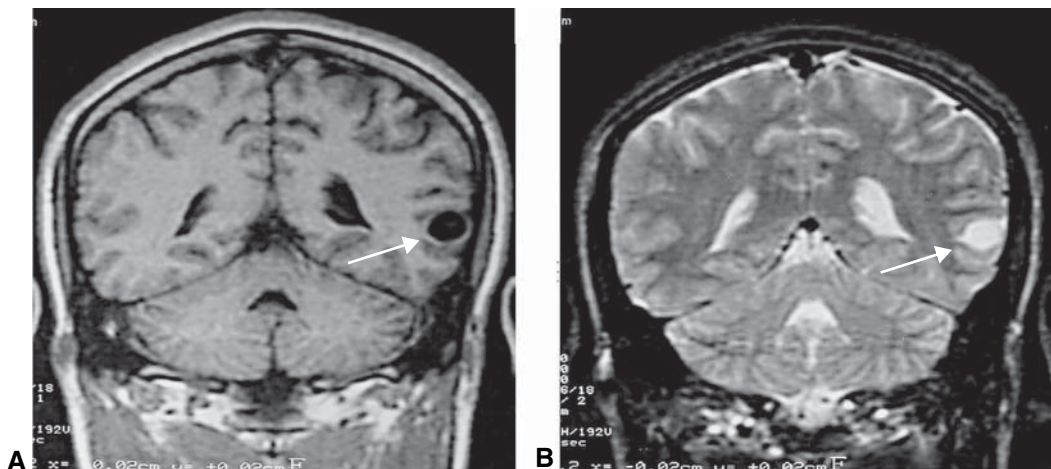


Figura 10-26. Neurocisticercosis. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con diagnóstico de neurocisticercosis. Obsérvese la presencia de una lesión quística (flecha en A) con fluido en su interior (flecha en B).



Figura 10-27. Neurocisticercosis. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con diagnóstico de neurocisticercosis. Obsérvese la presencia de una lesión quística con realce en forma anular (flecha).

da utilizar dexametasona (0.1 mg/kg/día), al menos por una semana. Una opción alterna la constituye el praziquantel (tres dosis de 25 mg/kg administradas en intervalos de dos horas en un solo día, o 50 a 100 mg/kg/día durante 15 días). Se prefiere la primera forma de tratamiento (de solo un día) en pacientes con un quiste único o con un bajo número de quistes. Por el contrario, se recomienda tratar durante 15 días a los pacientes con una gran cantidad de quistes. Debe tenerse en cuenta que el efecto pesticida del praziquantel es ligeramente inferior que el del albendazol, y que los esteroides disminuyen los niveles séricos de praziquantel.

En aquellos pacientes con una lesión intraparenquimatoso con realce del medio de contraste (cisticercosis en proceso de degeneración), el uso de antiparasitarios es controvertido, ya que se ha observado un curso favorable independientemente de su administración. No existe indicación para el uso de antiparasitarios en pacientes con quistes calcificados, en los cuales el cisticercosis ya ha muerto. Se ha señalado que en un grupo de pacientes se observa recurrencia periódica de los síntomas asociada con un área de edema perilesional. En estos casos tampoco existe una indicación para el uso de antiparasitarios.

Tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea. Esta forma de cisticercosis tiene múltiples complicaciones incluidas efecto de masa, hidrocefalia comunicante, vasculitis, accidentes cerebrovasculares isquémicos y meningitis de la base. A pesar de lo anterior, no se dispone de estudios controlados que permitan establecer un consenso para el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, en algunas series recientes, los corticoesteroides, los antiparasitarios y las derivaciones ventrículo-peritoneales

han demostrado disminuir la mortalidad. La dosis de antiparasitarios y antiinflamatorios en esta forma de la enfermedad no es clara. Algunos autores recomiendan prednisona 10 mg/kg/día por 10 días, con una disminución gradual de la dosis de 5 mg/kg/día cada cinco días, combinada con albendazol 15 mg/kg/día por cuatro semanas. Aunque este esquema de tratamiento ha disminuido la mortalidad en estos pacientes, es común que se necesiten administrar múltiples ciclos de tratamiento. Algunos autores proponen que el tratamiento con esteroides debe considerarse previo inicio a los antiparasitarios en quistes subaracnoideos gigantes, ya que la destrucción y la reacción inmunitaria consecuente puede generar oclusión de los vasos leptomenígeos que rodean al quiste (Poeschl P. *et al.*, 2006). El tratamiento farmacológico actual y recomendado se resume en el cuadro 10-22.

Indicaciones para cirugía. En general, se consideran como indicaciones quirúrgicas las siguientes: 1) presencia de hidrocefalia e hipertensión intracraneal, 2) quistes intraventriculares, especialmente del cuarto ventrículo, agujero de Monro o tercer ventrículo, 3) quiste parenquimatoso único y grande, con efecto compresivo o lesiones únicas con dudas diagnósticas, y 4) quistes espinales.

EQUINOCOCOSIS -ENFERMEDAD HIDATÍDICA-

Datos epidemiológicos

Las especies de *Echinococcus* que con mayor frecuencia producen enfermedad en el ser humano son *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*. *Echinococcus granulosus* causa la equinococosis (enfermedad hidatídica

Cuadro 10-22. Recomendaciones para el tratamiento del paciente con neurocisticercosis

Albendazol	15 mg/kg por día, dividido en dos dosis, durante 8 a 14 días Por lo general, se administran corticoesteroides de manera simultánea durante los 5 primeros días; sin embargo, su uso puede extenderse si el paciente presenta reacción inflamatoria grave tras iniciar la terapia antihelmíntica El uso concomitante de corticoesteroides puede incrementar los niveles sanguíneos hasta un 50%
Praziquantel	50 mg/kg por día, dividido en tres dosis por 15 días El uso concomitante de corticoesteroides y antiepilépticos como la fenitoína disminuyen los niveles sanguíneos hasta un 50%, por lo tanto, su uso debe diferirse hasta dos días después de haber iniciado terapia antihelmíntica
Dexametasona	8 a 24 mg/día, dividido en 4 dosis Puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa
Prednisona	60 a 80 mg por día (Oral) Dosis recomendada: 1 mg/kg/día

quistica), endémica en el mediterráneo, medio este y Latinoamérica, en tanto que *Echinococcus multilocularis* es la causa de la equinococosis alveolar (enfermedad hidatídica alveolar), endémica en Alaska, centro de Europa, Turquía y China. Aunque los huéspedes definitivos de este parásito son las zorras rojas y del Ártico, los gatos y los perros domésticos también pueden infectarse.

Fisiopatología

E. granulosus habita en el aparato gastrointestinal de los perros. El hombre y las ovejas son huéspedes intermedios que adquieren la infección debido a la ingesta de los huevecillos eliminados por los perros. En la mayor parte de los casos, la infección lleva a la formación de un quiste solitario en el hígado. Sin embargo, en algunos casos, *E. granulosus* viaja por vía hematógena a otros órganos, incluido el cerebro.

Manifestaciones clínicas

El SNC se encuentra afectado en 5% de los pacientes infectados por *E. multilocularis* y 2% de aquellos infectados por *E. granulosus*. Las manifestaciones clínicas están dadas por el efecto de masa y la localización del(los) quiste(s). Ocasionalmente, los síntomas son originados por la reacción alérgica que se presenta debido a la liberación de sustancias antigénicas del interior del quiste (Walker, 2005). Los quistes en el cerebro se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos frontal, temporal o parietal y originan de manera secundaria síntomas y signos focales neurológicos, crisis convulsivas, cefalea e hipertensión intracraneal. También pueden estar localizados en la médula.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con base en los antecedentes clínicos del paciente y en el resultado de las imágenes diagnósticas -TAC cerebral o IRM-, que muestran la lesión quística, la cual no presenta edema perilesional o realce con el contraste. Las pruebas serológicas -ELISA o EITB- son también útiles y tienen una sensibilidad de 60 a 90% y especificidad de 80 a 100%.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico, especialmente con quistes grandes y únicos, prefiriéndose la resección y no la aspiración del quiste para evitar liberación de material parasitario hacia el tejido sano. El tratamiento se complementa con la administración de albendazol, praziquantel o mebendazol.

TRIQUINOSIS

Ésta es una infección parasitaria causada por *Trichinella spiralis*. Los seres humanos se infectan generalmente al

ingerir carne de cerdo mal cocida que contiene quistes de *Trichinella*. Hay compromiso del SNC sólo si la infestación se presenta con gran número de parásitos. Sus manifestaciones clínicas son: alteración en el estado de conciencia, cuadros psicóticos, inflamación meníngea, convulsiones y, en ocasiones, signos neurológicos focales. El diagnóstico se realiza de acuerdo a la historia clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio, que pueden mostrar eosinofilia y aumento de las enzimas creatinfosfocinasa -CPK- y deshidrogenasa láctica -DHL-. En el LCR se pueden apreciar eosinófilos en 25% de los casos y la biopsia muscular puede evidenciar la presencia de quistes. Las imágenes diagnósticas son normales o muestran calcificaciones y lesiones anulares o nodulares múltiples que realzan con el contraste, y calcificaciones. Las pruebas de inmunofluorescencia, ELISA, IgG, IgM o IgE se tornan positivas entre la segunda y la cuarta semanas, y tienen una sensibilidad de 75 a 85%. El tratamiento se realiza con mebendazol 200 mg tres veces/día durante tres días, y luego 400 mg tres veces /día durante 10 días.

ESQUISTOSOMIASIS

Tres especies diferentes de *Schistosoma* pueden producir esta enfermedad en seres humanos: *S. manzoni*, *S. japonicum* y *S. haematobium* (Walker y Zunt, 2005a; Walker y Zunt, 2005b). El SNC se afecta en la tercera etapa de la infección o forma crónica y causa daño en el hígado, el bazo y los aparatos urinario e intestinal. Las manifestaciones clínicas del trastorno del SNC son: confusión, convulsiones, coma y mielopatía. El diagnóstico se realiza tomando en cuenta las manifestaciones clínicas, los antecedentes epidemiológicos y los resultados de los estudios de laboratorio con eosinofilia en la sangre y en el LCR. El LCR presenta además aumento de proteínas y pleocitosis, a expensas de linfocitos con glucosa normal. Se puede realizar la prueba ELISA para detectar anticuerpos contra *Schistosoma* en el LCR o en la sangre.

Las imágenes diagnósticas no son definitivas para confirmar la enfermedad; sin embargo, en ocasiones, las IRM pueden mostrar los huevecillos. El tratamiento se realiza con praziquantel 60 mg/kg en tres dosis durante un solo día, para evitar así una respuesta inmunitaria exagerada y aumento en la sintomatología. Los esteroides se utilizan en caso de evidenciarse mielopatía, y ocasionalmente se requiere cirugía para reseca lesiones intraparenquimatosas o realizar laminectomías.

PARAGONIMIASIS

Ésta es una enfermedad producida por *Paragonimus westermani*. El hombre es un huésped accidental y adquiere el parásito por la ingestión de cangrejos mal cocidos o crudos. El cerebro es el sitio de migración ectópica más común para *Paragonimus*, a donde penetra a través del agujero yugular. Menos de 1% de los pacientes con la enfermedad tienen alteración del SNC. Las manifestacio-

nes clínicas más importantes son: meningitis, lesiones estructurales con cefalea e hipertensión intracraneal, infartos, encefalopatía y/o convulsiones. El diagnóstico se realiza con base en los datos epidemiológicos y en los hallazgos clínicos, de laboratorio y de las imágenes diagnósticas. En el LCR se pueden apreciar eosinófilos y glucosa disminuida. Los estudios de IRM y de TAC cerebral muestran calcificaciones, lesiones quísticas y edema o hidrocefalia. Para el análisis inmunológico existe una prueba de fijación de complemento que no tiene mayor sensibilidad. El tratamiento se realiza con praziquantel 25 mg/kg repartido en tres dosis durante dos días; en ocasiones, se requiere cirugía para la resección del quiste o para tratar la hidrocefalia.

ENFERMEDADES POR PROTOZOARIOS

TOXOPLASMOSIS

Datos epidemiológicos

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por *Toxoplasma gondii*. El huésped primario de este parásito es el gato. Se estima que aproximadamente 30% de los gatos en EUA han sido infectados con *T. gondii*. Alrededor de 60 millones de estadounidenses están infectados con el parásito, en tanto que en Inglaterra cada año 1% de la población se infecta (Hager y Carruthers, 2008; Huynh y Carruthers, 2009; Kafsack *et al.*, 2009; Laliberte y Carruthers, 2008). En general, se estima que 40% de las personas de 50 años de edad tienen pruebas serológicas positivas para este parásito. *T. gondii* tiene predilección por el SNC, causando una encefalitis necrosante (figura 10-28), especialmente agresiva en pacientes infectados con VIH. A continuación se exponen algunas de las características de esta infección en pacientes inmunocompetentes. Para una descripción de la toxoplasmosis

en personas con VIH se remite al lector al capítulo dedicado al tema en este libro.

Fisiopatología

El ser humano se infecta con *T. gondii* a través de algunos de los siguientes tres mecanismos: 1) ingesta de tejidos con quistes llenos de bradizoítos del parásito (presentes en carne cruda o mal cocida, en especial de cerdo o de oveja), 2) consumo de oocitos que contienen grandes cantidades de esporozoítos (presentes en el agua, la tierra del jardín, la arena o 3) a través del paso transplacentario de taquizoítos en fase de replicación rápida de madres que se han infectado durante el embarazo. Una vez adquirido por el ser humano, *T. gondii* atraviesa el epitelio intestinal o el placentario y entra en células circulantes tales como macrófagos o células dendríticas, a las cuales usa como "caballo de Troya" para entrar a sitios privilegiados como el SNC.

Manifestaciones clínicas

La infección del SNC por *T. gondii* tiene cuatro formas de presentación (Dukes *et al.*, 1997): 1) meningoencefalitis (durante la infección primaria en el huésped inmunocompetente), 2) encefalitis y retinocoroiditis (como resultado de la infección transplacentaria del feto), 3) retinocoroiditis (como consecuencia de una infección primaria o reactivación de una infección previa), y 4) masa intracerebral o encefalitis (observada con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos).

La infección primaria en un huésped inmunocompetente suele ser asintomática y su manifestación más común son las linfadenopatías generalizadas junto con estados febriles. Cuando se afecta el SNC, se presentan somnolencia, confusión, irritabilidad y crisis convulsivas. El trastorno puede ser difuso con un cuadro de encefalopatía, o localizado con lesiones nodulares con efecto de masa. Una retinocoroiditis puede preceder o acompañar al trastorno del SNC. En la toxoplasmosis congénita se presenta la triada clásica de hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales y retinocoroiditis.

Diagnóstico

El diagnóstico serológico se realiza con la prueba de Sabin Feldman, que detecta anticuerpos IgG contra toxoplasma. En pacientes inmunocompetentes, un valor único mayor de 1.024 o títulos ascendentes en forma progresiva se utilizan como criterio diagnóstico. Otra prueba que se usa es la detección de anticuerpos IgG por inmunofluorescencia. Es importante mencionar que estas cifras pueden permanecer altas durante varios años, por lo que es necesario evaluar la presencia de anticuerpos IgM contra *T. gondii* para determinar la actividad de la enfermedad, siendo las pruebas más utilizadas las de ELISA o inmunofluorescencia. Los estudios neurorradiográficos son importantes para el diagnóstico. La TAC cerebral característica muestra lesiones hipodensas o isodensas redondeadas con realce en anillo al administrar el

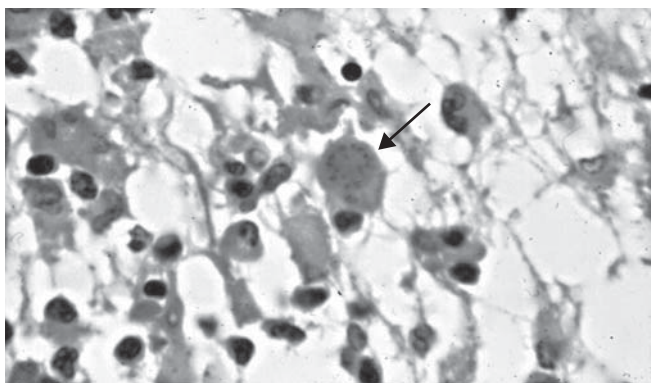


Figura 10-28. Toxoplasmosis. Estudio de anatomía patológica de un paciente con toxoplasmosis. Nótese la presencia de macroquistes (flecha) rodeados de tejido necrótico. Tinción de hematoxilina y eosina, magnificación 40X. Cortesía: Dr. Fernando Velandia Hurtado.

medio de contraste. En 75% de los casos, las lesiones son múltiples y comprometen la unión córtico-subcortical y los núcleos basales. Algunas veces se aprecia edema perilesional y efecto compresivo. Los estudios de IRM pueden mostrar lesiones con las características ya descritas que no se observan en la TAC, sugiriendo mayor sensibilidad (figura 10-29). Las imágenes se pueden repetir tres a cuatro semanas después de haber instaurado el tratamiento para determinar la evolución, y sirven en ocasiones como prueba diagnóstica.

Tratamiento

La base del tratamiento contra la toxoplasmosis es la combinación de pirimetamina -inhibidor de la dihidrofolato reductasa- y sulfadiazina -inhibidor de la dihidrofolato sintetasa- las cuales bloquean de manera secuencial el metabolismo del ácido fólico, actuando sinérgicamente contra el *T. gondii*. La pirimetamina se administra en una dosis de carga de 100 a 200 mg y luego 50 a 75 mg por vía oral durante tres a seis semanas. La sulfadiazina se administra a razón de 4 a 6 g en dosis diarias divididas en cuatro tomas. En forma concomitante, se adiciona ácido fólico 10 a 20 mg/día para minimizar los efectos hematológicos de estos medicamentos. Una forma de dermatitis es otro de los efectos colaterales. Si se presenta toxicidad o efectos colaterales que impidan la administración de los fármacos antes mencionados, se sugiere utilizar clindamicina 1 200 a 4 800 mg/día más pirimetamina en dosis de 25 a 75 mg/día. Otras alternativas son la azitromicina y la claritromicina.

TRIPANOSOMIASIS

La tripanosomiasis incluye dos enfermedades: la tripanosomiasis americana y la tripanosomiasis africana. La americana o enfermedad de Chagas es producida por *Trypanosoma cruzi*, en tanto que la africana o enfermedad del sueño es causada por una de dos subespecies de *Trypanosoma brucei*.

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Trypanosoma cruzi es endémico en la mayoría de las áreas de América Central y del Sur.

Fisiopatología

La infección se adquiere en la mayor parte de los casos por la picadura de chinches del género *Triatoma infestans*, pero también por paso transplacentario, por ingesta de carnes contaminadas, por transfusiones sanguíneas o por trasplantes de órganos. Mientras la chinche del género *Triatoma* está succionando la sangre, deja su materia fecal con los huevecillos de *T. cruzi* sobre la piel del huésped, quien al rascarse los ayuda a entrar a través de la piel. Una vez adentro, las larvas maduran, se dividen por fisión binaria, y se distribuyen como microorganismos intracelulares por la corriente sanguínea hacia sitios distantes, donde la rotura de las células infectadas produce la liberación del parásito y de moléculas inflamatorias derivadas que producen una fuerte reacción en el huésped.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones de infección aguda son malestar, mialgias, cefalea, astenia, adinamia y anorexia, los cuales desaparecen en unos pocos días. La picadura de la chinche infectada genera una reacción de sensibilización caracterizada por edema parpebral unilateral o bilateral (signo de Romaña). La insuficiencia cardíaca y el trastorno intestinal son las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La afección del SNC es rara comparada con la enfermedad que produce en el corazón o el intestino; sin embargo, con el auge de pacientes infectados con VIH se ha vuelto más frecuente. Cuando está presente, las complicaciones neurológicas más usuales son meningoencefalitis aguda, encefalitis granulomatosa crónica, y lesión con efecto de masa.

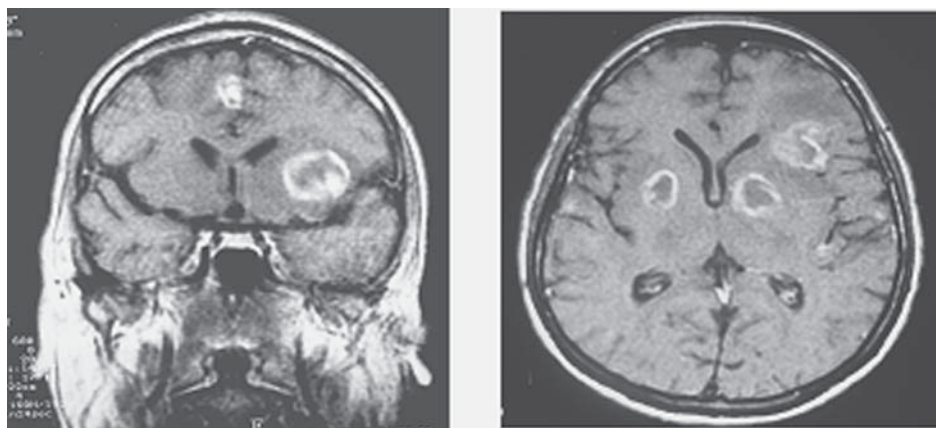


Figura 10-29. Toxoplasmosis. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con VIH y diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Obsérvese la presencia de múltiples lesiones anulares intraparenquimatosas.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de esta entidad se basa en la demostración de tripomastigotes en la sangre o en el LCR. No obstante, la visualización directa del parásito en casos de infección crónica no es frecuente. El diagnóstico se realiza con base en pruebas serológicas como fijación del complemento o inmunofluorescencia, siendo muy sensibles más no específicas debido a reacciones cruzadas, especialmente con leishmaniasis. El uso rutinario de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para la detección del *T. cruzi* facilita el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento se hace con nifurtimox a razón de 8 a 20 mg/kg durante cuatro meses o con benznidazol, medicamentos que han demostrado utilidad en la fase aguda disminuyendo la parasitemia y mejorando los síntomas. El tratamiento durante la fase crónica es difícil.

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

La tripanosomiasis africana es una enfermedad endémica en áreas del sub-Sahara Africano.

Datos epidemiológicos

Esta entidad es causada por dos subespecies de *Tripanosoma brucei*: la de Gambia y la de Rodésia. La mosca tsetse es el vector para ambas subespecies. Se calcula que aproximadamente 300 000 casos nuevos de esta enfermedad se diagnostican cada año, especialmente en la República Democrática del Congo y en Uganda.

Fisiopatología

Después de la picadura, se forma un chancro superficial con larvas que migran hacia el SNC a través de la sangre y los vasos linfáticos. Con alguna frecuencia se produce un aumento significativo en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, generándose de esta manera una meningoencefalitis hemorrágica.

Manifestaciones clínicas

En las fases iniciales de la enfermedad se observan eritema, fiebre intermitente y linfadenopatía. A menudo se presentan anormalidades del comportamiento, con somnolencia diurna e insomnio nocturno. Otras manifestaciones neurológicas en estos pacientes son hipotermia o hipertermia, ataxia, rigidez y aquinesia. La muerte ocurre generalmente por coma e infecciones secundarias, al igual que arritmias cardíacas.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación del tripanosoma en sangre, LCR o tejido obtenido para una biopsia. La infección aguda se demuestra con la presencia del parásito en el chancro. Los estudios de PCR son de poca sensibilidad para el diagnóstico de esta enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento es difícil y se realiza con la suramina, la pentamidina y el melarsoprol, siendo este último el único fármaco que penetra el SNC.

INFECCIONES POR AMEBAS

El compromiso neurológico por amebas puede observarse luego de la infección por *Entamoeba histolytica* que origina abscesos cerebrales, por *Naegleria fowleri* que produce una meningoencefalitis amebiana primaria, y por *Acanthamoeba balamuthia* que causa la encefalitis amebiana granulomatosa.

Meningoencefalitis amebiana primaria

Naegleria fowleri está presente sobre todo en lagos de agua dulce; para introducirse en el cuerpo humano penetra por la mucosa nasal, atraviesa la lámina cribiforme, llega hasta el bulbo olfatorio y mediante los nervios olfatorios se ubica en diferentes áreas del encéfalo. Los pacientes por lo general se infectan en lagos contaminados. Clínicamente, la enfermedad se presenta con cefalea, vómito, fiebre, deterioro en el estado de conciencia, signos meníngicos y convulsiones, y puede ser letal en pocos días. El diagnóstico toma como base el análisis del LCR, que muestra pleocitosis a expensas de neutrófilos, glucosa disminuida, proteínas aumentadas y presencia de glóbulos rojos. En preparaciones en fresco de LCR se pueden observar trofozoítos móviles.

Encefalitis granulomatosa

Se manifiesta de forma subaguda o crónica y se caracteriza por fiebre baja, cefalea y signos focales que sugieren una meningoencefalitis crónica. En general, hay un deterioro en dos a ocho semanas hasta la muerte. En la encefalitis granulomatosa, el LCR no muestra cambios inflamatorios significativos; se observa aumento en células a expensas de mononucleares, con glucosa por lo general normal o ligeramente disminuida y proteínas aumentadas. El tratamiento es poco eficaz y la mortalidad es muy alta. El fármaco de elección es la anfotericina B, 1 mg/kg/día, por vías intravenosa e intratecal, y además tetraciclina, rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol o miconazol.

Entamoeba histolytica

La infección con esta forma de ameba es infrecuente y se observa en pacientes que han tenido la infección intestinal. Clínicamente se presenta con cefalea, vómito, signos meníngicos, deterioro del estado de conciencia y convulsiones. El diagnóstico se realiza con base en la correlación con enfermedad hepática o intestinal concomitante. El LCR puede ser normal o mostrar cambios inespecíficos. Anticuerpos en sangre contra *E. histolytica* pueden sugerir el diagnóstico. El tratamiento se realiza con metronidazol debido a la eficacia de éste ante la *E. histolytica* y a su penetración de la barrera hematoencefálica; sin embargo, el pronóstico es desfavorable y la mortalidad generalmente es alta.

PALUDISMO CEREBRAL

El paludismo es la enfermedad por parásitos más importante en los seres humanos y una causa muy común de

encefalopatía no traumática en el mundo. Aunque existen cuatro especies de paludismo en el hombre, *Plasmodium falciparum* es el patógeno causal de casi todas las muertes y complicaciones neurológicas (Idro *et al.*, 2005; Idro *et al.*, 2006).

Datos epidemiológicos

Se estima que el paludismo afecta aproximadamente al 5% de la población mundial y es la causa de 0.5 a 2.5 millones de muertes cada año. En el sub-Sahara Africano, el paludismo representa cerca 40% de todas las admisiones a hospitales pediátricos, de las cuales 10% son casos de paludismo cerebral (Idro *et al.*, 2005).

Fisiopatología

P. falciparum es transmitido por la hembra del mosquito anófeles. Aunque en los seres humanos el parásito se desarrolla en el hígado, es su ciclo eritrocitario el que origina la enfermedad. De acuerdo a lo anterior, los merozoítos liberados del hígado invaden los eritrocitos, y en un periodo de 24 h pasan por una serie de cambios morfológicos que culminan con la rotura de los eritrocitos por los merontes, los cuales son secuestrados por los lechos vasculares profundos.

Patología

La característica más importante en los estudios anatómopatológicos de los pacientes con paludismo cerebral es la ingurgitación de vénulas y capilares cerebrales con células rojas parasitadas y no parasitadas. Hay edema generalizado, a menudo con áreas de hemorragias petequiales. Microscópicamente, hay evidencia de infiltrados leptomeníngeos, edema y hemorragias perivasculares, trombosis de capilares y desmielinización perivascular. En los estudios de inmunohistoquímica hay evidencia de una reacción inflamatoria aguda en la barrera hematoencefálica con depósito de complejos inmunitarios.

Manifestaciones clínicas

La Organización Mundial de la Salud ha definido al paludismo cerebral como un síndrome clínico caracterizado por coma al menos 1 h después de haberse terminado un episodio convulsivo o corregido una hipoglucemia, y la detección de las formas asexuadas de *P. falciparum* en extendidos de sangre periférica, además de la exclusión de otras causas de encefalopatía. En general, la presentación clínica del paludismo cerebral varía según la edad.

Paludismo cerebral en adultos

La característica más común del paludismo cerebral en pacientes adultos es la encefalopatía difusa con signos de disfunción neurológica focal poco frecuentes. Aunque estos pacientes suelen presentarse con fiebre, las presencia de signos de irritación meníngeas es rara. En un número significativo de estas personas, el paludismo cerebral es parte de una disfunción multisistémica. Por lo tanto, es usual encontrar anemia, ictericia y respiración

acidótica. La presencia de estas anomalías y el diagnóstico de insuficiencia renal empeoran en forma significativa el pronóstico de estos pacientes. En algunos casos se observan también edema pulmonar agudo y, con menor frecuencia, coagulación intravascular diseminada. Alrededor de 8% de los adultos y 20% de los niños presentan hipoglucemia. En el estudio neurológico de los pacientes se encuentran hemorragias retinianas sin alteración macular en 15% de ellos. El papiledema es raro al igual que la paresia de músculos extraoculares, aun cuando es común observar una mirada disconjugada. Cerca de 10 a 20% de estos pacientes presentan convulsiones. La mortalidad es del 20%, y la mayor parte de las muertes ocurre en las primeras 48 horas.

Paludismo cerebral en niños

Las descripciones más exactas del paludismo cerebral en niños se han descritos en series provenientes de África. De acuerdo con lo anterior, las características más observadas en estos pacientes son convulsiones, deterioro del nivel de conciencia, acidosis metabólica, dificultad respiratoria y anemia grave. La incidencia de convulsiones en niños es significativamente mayor que en adultos, al igual que el edema cerebral, que suele ser difuso, acompañado por signos de compromiso del tronco del encéfalo y retinopatía (con aclaramiento de la mácula y hemorragias retinianas).

Tratamiento

En el cuadro 10-23 se resume el tratamiento de estos pacientes según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2000). Inicialmente deben corregirse la hipoxemia, la hipoglucemia, el choque, la acidosis metabólica y las convulsiones. Lo anterior es de importancia significativa si se tiene en cuenta que la mayoría de estos pacientes muere durante las primeras 24 h, cuando los antipalúdicos aún no han comenzado a actuar. Los alcaloides de cincona (quinina, quinidina y cinconina) y los derivados de artemisinina (artesunato, arteméter y arteéter), son los dos grupos utilizados para el tratamiento antipalúdico. Los alcaloides de cincona son efectivos durante las fases tardías del desarrollo del parásito, en tanto que las artemisininas son efectivas en la fase temprana y en la tardía. Se recomienda administrar una dosis rápida (bolo) de medicaciones de cada uno de estos grupos, para lograr concentraciones antiparasitarias efectivas.

Una dosis rápida de quinina disminuye de manera acelerada la parasitemia con disminución de la fiebre y recuperación del nivel de conciencia. La quinidina es más tóxica, especialmente desde el punto de vista cardiovascular, y siempre que se administre deben vigilarse los cambios en la duración del intervalo QT. Los efectos indeseables más comunes de este grupo de agentes (alcaloides de cincona) son la hipoglucemia hiperinsulinémica y el cinconismo (alteraciones del comportamiento, sordera para tonos altos, tinnitus y problemas con la visión del color; en esta última, el paciente ve las cosas rodeadas de un anillo, usualmente de color amarillo).

Cuadro 10-23. Recomendaciones para el tratamiento del paludismo cerebral

Fármaco	Dosis en niños	Dosis en adultos	Vía de administración	Dosis de sostén
Dihidroclorhidrato de quinina	20 mg/kg en 2 a 4 h (máximo: 600 mg)	20 mg/kg en 2 a 4 h (máximo: 600 mg)	IV	10 mg/kg cada 8 h
	15 a 20 mg/kg en 2 a 4 h		IV	10 mg/kg cada 12 h
	20 mg/kg (se diluye la forma IV hasta 60 mg/mL)	20 mg/kg (se diluye la forma IV hasta 60 mg/mL)	IM en dos sitios distintos (parte anterior del muslo)	10 mg/kg cada 8 a 12 h
Gluconato de quinidina	10 mg/kg en solución salina normal en 1 a 2 h	10 mg/kg en solución salina normal en 1 a 2 h	IV	0.02 mg/kg/min en venoclisis con monitoreo electrocardiográfico durante 72 h. Alternativamente puede utilizar una dosis de 10 mg/kg/cada 12 h
Arteméter	3.2 mg/kg	3.2 mg/kg	IM	1.6 mg/kg/día por mínimo de 5 días
Artesunato	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	IV o IM	1.2 mg/kg a las 12 y 24 h y luego una vez al día por 7 días.

Para evitar la acumulación de estos fármacos, la dosis de los alcaloides de cincona se debe reducir en 30 a 50% si se necesita continuar su administración intravenosa durante más de tres 3 días.

No obstante, el tratamiento de esta enfermedad se ha dificultado debido a la resistencia que se está desarrollando frente a los antipalúdicos actualmente en uso. El esquema utilizado es el siguiente: dihidroclorhidrato de quinina 20 mg/kg diluidos en solución salina o solución glucosada en agua destilada, para pasar en 4 h o 7 mg/kg en 30 min, seguido de 10 mg/kg para pasar en 4 h con una dosis de sostén de 10 mg/kg cada 8 a 12 h durante siete días.

Como alternativa se puede utilizar gluconato de quinidina en una dosis de carga de 10 mg/kg para pasar en 1 a 2 h o 20 mg/kg para pasar en 4 h; la dosis de sostén es 0.02 mg/kg mediante venoclisis continua durante tres días o 10 mg/kg cada 8 a 12 h para pasar en 4 horas. Adicionalmente, se administra la combinación de pirimetamina y sulfadoxina u otros agentes como tetraciclina, clindamicina o doxiciclina, en especial si hay sobreinfecciones agregadas. En el cuadro 10-23 se resumen los esquemas de tratamiento recomendados en la actualidad.

REFERENCIAS

- Abba K, Ranganathan LN, Ramaratnam S; Anthelmintics for people with neurocysticercosis. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006200. DOI: 10.1002/14651858.CD006200. (El presente protocolo reemplaza Salinas R, *Cochrane Database Syst Rev* 2000).
- Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M: Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:11-40.
- Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwalder M: Molecular Mechanisms of Prion Pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007;3:11-40.
- American Thoracic Society/CDC: Update: adverse event data and revised recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-739.
- Andersen O: Myelitis. *Curr Opin Neurol* 2000;13:311-316.
- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ: Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-869.
- Astriti M, Zeller V, Boutolleau D, Gautheret-Dejean A *et al.*: Fatal HHV-6 associated encephalitis in an HIV-1 infected patient treated with cidofovir. *J Infect* 2006;52:237-242.
- Atwood WG, Miller JL: Fluorescent treponemal antibodies in fractionated syphilitic sera. The immunoglobulin class. *Arch Dermatol* 1969;100:763-769.
- Beck-Sague CM, Cordts JR, Brown K *et al.*: Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases in facilities within the United States. Results of a national survey. *Sex Transm Dis* 1996;23:342-349.
- Berman PH, Banker BQ: Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1966;38:6-24.
- Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM *et al.*: Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003;13:1876-1890.
- Bhigjee AI, Sanyika C: Disseminated cysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 ;66(4):545.
- Black S: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease: a complicated story. *Clin Infect Dis* 2008;47:485-486.
- Black S, France EK, Isaacman D *et al.*: Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:771-777.
- Black S, Shinefield H, Baxter R *et al.*: Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:485-489.

- Bloch KC, Glaser C:** Diagnostic approaches for patients with suspected encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:315-322.
- Bolanos I, Lozano D, Cantu C:** Internuclear ophthalmoplegia: Causes and long-term follow-up in 65 patients. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 161-5.
- Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, Berger JR, Katz DA:** Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:703-711.
- Brooks R, Woods CW, Benjamin DK, Jr., Rosenstein NE:** Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994-2002. *Clin Infect Dis* 2006;43:49-54.
- Carpio A:** Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:751-762.
- Carpio A, Escobar A, Hauser WA:** Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 1998;39:1025-1040.
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in tuberculosis--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:281-285.
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-78.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV:** The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.
- Cantu C, Barinagarmentaria F:** Cerebrovascular complications of neurocysticercosis, clinical and neuroimaging spectrum. *Arch Neurol* 1996;53:233-9.
- Chung GW, Lai WW, Thulborn KR, Menner C, Blair NP, Pulido JS:** Magnetic resonance imaging in the diagnosis of subretinal cysticercosis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6): 931-2.
- Del Brutto OH, Rajshkhar V, White Jr AC, Tsang VCW, Nash TE, Takayanagui OM et al.:** Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001; 57: 177-83.
- de GJ, van de BD:** Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-1556.
- Demir MK, Hakan T, Kilicoglu G, Ceran N, Berkman MZ, Erdem I, Goktas P:** Bacterial brain abscesses: prognostic value of an imaging severity index. *Clin Radiol* 2007;62: 564-572.
- Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, Whitley RJ:** Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:2229-2234.
- Eggenberger E:** Prion disease. *Neurol Clin* 2007;25:833-42, viii.
- Erdogan E, Cansever T:** Pyogenic brain abscess. *Neurosurg Focus* 2008;24:E2.
- Fleming DT, Wasserheit JN:** From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
- Garcia HH, Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Jr., Tsang VC, Gilman RH:** New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:3-9.
- Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH:** Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003;362(9383):547-56.
- Garcia HH, Del Brutto OH:** Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):653-61.
- Garcia HH, Evans CA, Nash TE et al.:** Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):747-56.
- Gulliani BP, Dadeya S, Malik KP, Jain DC:** Bilateral cysticercosis of the optic nerve. *J Neuroophthalmol*. 2001;21(3): 217-8.
- Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL:** Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:82-94.
- Hager KM, Carruthers VB:** MARveling at parasite invasion. *Trends Parasitol* 2008;24:51-54.
- Hakan T:** Management of bacterial brain abscesses. *Neurosurg Focus* 2008;24:E4.
- Harris DE, Enterline DS, Tien RD:** Neurosyphilis in patients with AIDS. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:215-221.
- Hasbun R:** The Acute Aseptic Meningitis Syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2:345-351.
- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ:** Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727-1733.
- Holland BA, Perrett LV, Mills CM:** Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology* 1986;158:439-442.
- Hook EW, III, Marra CM:** Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992;326:1060-1069.
- Howard RS:** Poliomyelitis and the postpolio syndrome. *BMJ* 2005;330:1314-1318.
- Hutchinson CM, Hook EW, III, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM:** Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994;121:94-100.
- Huynh MH, Carruthers VB:** Tagging of endogenous genes in a *Toxoplasma gondii* strain lacking Ku80. *Eukaryot Cell*. 2009<FALTAN DATOS>
- Idro R, Aloyo J, Mayende L, Bitarakwate E, John CC, Kivumbi GW:** Severe malaria in children in areas with low, moderate and high transmission intensity in Uganda. *Trop Med Int Health* 2006;11:115-124.
- Idro R, Jenkins NE, Newton CR:** Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-840.
- Jethani J, Vijayalakshmi P, Kumar M:** Atypical ophthalmological presentation of neurocysticercosis in two children *J AAPOS*. 2007;11(5):495-6.
- Kafsack BF, Pena JD, Coppens I, Ravindran S, Boothroyd JC, Carruthers VB:** Rapid membrane disruption by a perforin-like protein facilitates parasite exit from host cells. *Science* 2009;323:530-533.
- Kaplan SL:** Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-94, vi.
- Kastrup O, Wanke I, Maschke M:** Neuroimaging of infections of the central nervous system. *Semin Neurol* 2008;28: 511-522.
- Kastrup O, Wanke I, Maschke M:** Neuroimaging of infections. *NeuroRx* 2005;2:324-332.
- Kong H, Baerbig Q, Duncan L, Shepel N, Mayne M:** Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol* 2003;9:539-550.
- Lafond RE, Lukehart SA:** Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:29-49.
- Laliberte J, Carruthers VB:** Host cell manipulation by the human pathogen *Toxoplasma gondii*. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:1900-1915.
- Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA et al.:** Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *Results*

- of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-971.
- Lentz TL, Burrage TG, Smith AL, Crick J, Tignor GH:** Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor? *Science* 1982;215:182-184.
- Lewis P, Fu Y, Lentz TL:** Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures. *Muscle Nerve* 2000;23:720-730.
- Mace SE:** Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:281-317, viii.
- Mannara GM, Sacilotto C, Frattasio A, Pedace E, Di LC, Ferlito A:** Bilateral secondary syphilis of the tonsil. *J Laryngol Otol* 1999;113:1125-1127.
- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D et al.:** Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-28.
- McCracken GH, Jr., Lebel MH:** Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Am J Dis Child* 1989;143:287-289.
- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM:** Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925-931.
- McIntyre PB, Macintyre CR, Gilmour R, Wang H:** A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005;90:391-396.
- McKintosh E, Tabrizi SJ, Collinge J:** Prion diseases. *J Neurovirol* 2003;9:183-193.
- McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ:** Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001;33:969-975.
- Moorthy RK, Rajshekhar V:** Management of brain abscess: an overview. *Neurosurg Focus* 2008;24:E3.
- Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA:** Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008;26:675-97, viii.
- Murialdo A, Marchese R, Abbruzzese G, Tabaton M, Michelozzi G, Schiavoni S:** Neurosyphilis presenting as progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2000;15:730-731.
- Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE:** Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-881.
- Nicoll AJ, Collinge J:** Preventing prion pathogenicity by targeting the cellular prion protein. *Infect Disord Drug Targets* 2009;9:48-57.
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al.:** Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-659.
- Pal DK, Carpio A, Sander JW:** Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:137-143.
- Pfaußler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, Schmutzhard E:** Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003;98:1040-1044.
- Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, Rice GP:** Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 1993;43:1722-1727.
- Poeschl P, Janzen A, Schuierer G, Winkler J, Bogdahn U, Steinbrecher A:** Calcified neurocysticercosis lesions trigger symptomatic inflammation during antiparasitic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):653-5.
- Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J et al.:** A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 1995;332:700-705.
- Prasad K, Singh MB:** Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002244.
- Prasad K, Volmink J, Menon GR:** Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002244.
- Prabhakaran V, Rajshekhar V, Murrell KD, Oommen A:** Taenia solium metacystode glycoproteins as diagnostic antigens for solitary cysticercus granuloma in Indian patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98: 478-84.
- Prusiner SB:** Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144.
- Quagliarello VJ, Scheld WM:** Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-716.
- Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK:** Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243-61, table.
- Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG:** Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-1158.
- Romero JR:** Diagnosis and Management of Enteroviral Infections of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:309-316.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM:** Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344: 1378-1388.
- Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr.:** Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:619-36, vii.
- Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr.:** Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-2148.
- Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J:** Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Swiss Meningitis Study Group. Lancet* 1993;342:457-461.
- Salinas R, Prasaa K:** Drug for treating neurocysticercosis (tape-worm infection of brain). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000215.
- Schmutzhard E:** Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol* 2001; 248:469-477.
- Schoch G, Seeger H, Bogousslavsky J, Tolnay M, Janzer RC, Aguzzi A, Glatzel M:** Analysis of prion strains by PrPSc profiling in sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *PLoS Med* 2006;3:E14.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al.:** Bacterial meningitis in the United States in 1995. *Active Surveillance Team. N Engl J Med* 1997;337:970-976.
- Serpa JA, Yancey LS, White AC, Jr.:** Advances in the diagnosis and management of neurocysticercosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:1051-1061.
- Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT et al.:** The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol* 2005;175:579-590.

- Singh AE, Romanowski B:** Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):187-12:187-209.
- Stahl N, Prusiner SB:** Prions and prion proteins. *FASEB J* 1991;5:2799-2807.
- Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM:** Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-81.
- Thwaites G, Caws M, Chau TT et al.:** Relationship between Mycobacterium tuberculosis genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1363-1368.
- Thwaites GE et al.:** Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-1751.
- Thwaites GE, Tran TH:** Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-170.
- Torok ME, Nghia HD, Chau TT, Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, Farrar JJ:** Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:555-559.
- Torres-Corzo J, Rodriguez-della Vecchia R, Rangel-Castilla L:** Bruns syndrome caused by intraventricular neurocysticercosis treated using flexible endoscopy. *J Neurosurg* 2006;104(5):746-8.
- Tramont EC:** The impact of syphilis on humankind. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:101-110.
- Tramont EC:** Syphilis in the AIDS era. *N Engl J Med* 1987;316:1600-1601.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley R:** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
- Tunkel AR, Scheld WM:** Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med* 2002a;347:1613-1615.
- Tunkel AR, Scheld WM:** Treatment of Bacterial Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002b;4:7-16.
- van de BD, de GJ, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M:** Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
- van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW:** Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1028-1035.
- Verdonck K, Gonzalez E, Van DS, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E:** Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007;7:266-281.
- Venkatesh R, Ravindran RD, Bharathi B, Sengupta S:** Optic nerve cysticercosis. *Ophthalmology*. 2008;115(11):2094.
- Verma L, Agarwal T, Kulkarni A, Mahajan H, Tandon R:** Optic nerve cysticercosis. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1408-9.
- Wadsworth JD, Joiner S, Linehan JM, Asante EA, Brandner S, Collinge J:** Review. The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008a;363:3747-3753.
- Wadsworth JD, Powell C, Beck JA, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Mead S, Collinge J:** Molecular diagnosis of human prion disease. *Methods Mol Biol* 2008b;459:197-227.
- Walker MD, Zunt JR:** Neuroparasitic infections: nematodes. *Semin Neurol* 2005b;25:252-261.
- Walker MD, Zunt JR:** Neuroparasitic infections: cestodes, trematodes, and protozoans. *Semin Neurol* 2005a;25:262-277.
- Weaver S, Rosenblum MK, DeAngelis LM:** Herpes varicella zoster encephalitis in immunocompromised patients. *Neurology* 1999;52:193-195.
- Weissmann C:** A 'unified theory' of prion propagation. *Nature* 1991;352:679-683.
- Whitley RJ:** Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006a;71:141-148.
- Whitley RJ:** Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006b;71:141-148.
- Whitley RJ:** Therapy of herpes virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 2008a;609:216-232.
- Whitley RJ:** (2008b) Therapy of herpes virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 2008b;609:216-232.
- Whitley RJ, Gnann JW:** Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507-513.
- Will RG:** New variant Creutzfeldt Jakob disease. *Dev Biol Stand* 1998;93:79-84.
- Will RG, Knight RS, Ward HJ, Ironside JW:** vCJD: the epidemic that never was. New variant Creutzfeldt Jakob disease: the critique that never was. *BMJ* 2002;325:102.
- Will RG, Ward HJ:** Clinical features of variant Creutzfeldt Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004;284:121-132.
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE et al.:** Diagnosis of new variant Creutzfeldt Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-582.
- Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA:** Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; 20:982-991.
- World Health Organization CDC: Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(Suppl 1):S1-90.
- Yinnon AM, Coury-Doniger P, Polito R, Reichman RC:** Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection. *Arch Intern Med* 1996;156:321-325.
- Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW et al.:** New variant Creutzfeldt Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-910.
- Ziai WC, Lewin JJ, III:** Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 2006;22:661-694.

Complicaciones neuroológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Joseph R. Berger, Patricio Sebastian Espinosa

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema nervioso son muy comunes en individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En la era previa al uso de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), más de 50% de los pacientes infectados con el VIH tenían enfermedades neuroológicas. En los primeros estudios se notificó que la incidencia de complicaciones neuroológicas en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) era de 40%. No obstante, esta información debe analizarse con cuidado, ya que estos estudios fueron retrospectivos y realizados en el inicio de la pandemia, cuando la expectativa de vida de estos pacientes era muy corta y muchas de las enfermedades neuroológicas eran poco reconocidas (Snider *et al.*, 1983; Levy *et al.*, 1985). De acuerdo a lo anterior, investigaciones subsecuentes mostraron una incidencia de enfermedades neuroológicas significativamente mayor (Berger *et al.*, 1987a). Aunque en 1996 los TARGA se establecieron como el tratamiento de elección para los pacientes infectados con VIH, su efecto en la incidencia de las enfermedades neuroológicas se desconoce. De acuerdo con lo anterior, algunos estudios han sugerido una disminución en la frecuencia de enfermedades neuroológicas asociadas a la infección por VIH (Sacktor, 2002; Subsai *et al.*, 2006); en contraste, otros han informado que la incidencia y espectro de enfermedades neuroológicas son similares a los observados en la era previa al uso de TARGA (Oliveira *et al.*, 2006).

Se estima que en los EUA cerca de 40 000 personas se infectan cada año con el VIH, mientras que casi 1.2 millones de personas ya están infectadas; de éstas sólo 25% lo sabe (CDC, 2006). Teniendo en cuenta todo lo anterior se deduce que la incidencia de complicaciones neuroológicas en pacientes con VIH/SIDA es alta. Aun-

que las complicaciones neuroológicas asociadas a la infección por VIH generalmente ocurren en pacientes con inmunosupresión grave, éstas también pueden ser la primera manifestación del SIDA. Según esto, en la era preTARGA, las enfermedades neuroológicas fueron el primer síntoma del SIDA en 10 a 20% de los casos (Bredesen y Messing, 1983; Berger *et al.*, 1987a). De acuerdo con lo anterior, en la actualidad se desconoce el impacto de un diagnóstico y tratamiento rápidos del SIDA en la incidencia de complicaciones neuroológicas.

La frecuencia de enfermedades neuroológicas observada en necropsias es mucho más alta que en los estudios clínicos, e incluso algunas series neuropatológicas han mostrado que más del 90% de los pacientes que han muerto de SIDA tienen enfermedades neuroológicas (Gray *et al.*, 1988; Kure *et al.*, 1991). Debe recordarse que muy a menudo en un estudio neurológico cuidadoso se encuentran signos de disfunción neurológica en pacientes asintomáticos infectados con el VIH. Luego del establecimiento de TARGA, se describió el síndrome de inmunoreconstitución inflamatoria (SIRI) (DeSimone *et al.*, 2000), el cual se caracteriza por el empeoramiento o la aparición de nuevos síntomas asociados con el SIDA. Tal es el caso de enfermedades oportunistas, neoplasias y otras complicaciones no infecciosas relacionadas con una reacción inflamatoria aumentada que paradójicamente existe cuando la carga de VIH baja y la cifra de linfocitos CD4 aumenta. Las enfermedades neuroológicas debido al SIRI se han descrito muy bien (Battegay *et al.*, 2006). Para evitar estas complicaciones es recomendable iniciar TARGA antes que el número de linfocitos CD4 sea menor a 100 células/mL.

El espectro de enfermedades neuroológicas observado en el paciente infectado con el VIH es muy amplio y cualquier área del neuroeje puede estar afectada (cuadro 11-1). En general, las enfermedades que afectan al sistema nervioso pueden clasificarse en aquellas que resultan

Cuadro 11-1. Enfermedades neurológicas asociadas con la infección por VIH

Trastornos directamente asociados con la infección por VIH	
Meningitis	
Meningitis aguda (al momento de la seroconversión)	
Meningitis crónica	
Encefalopatía	
Asociada al VIH, con trastornos cognitivos mínimos y alteraciones motoras	
Asociada al VIH, con trastornos cognitivos mayores y alteraciones motoras (complejo demencia-SIDA)	
Mielopatía vacuolar	
Neuropatía periférica	
Neuropatía periférica predominantemente sensitiva	
Neuropatía periférica sensorimotora	
Neuropatía periférica autonómica	
Neuropatía de los nervios craneales	
Parálisis facial de Bell	
Miopatía inflamatoria	
Trastornos indirectamente relacionados con la infección por el VIH	
Enfermedades oportunistas (véase cuadro 11-3)	
Neoplasias	
Linfoma primario del SNC	
Neoplasias primarias del SNC	
Enfermedades metastásicas incluidos linfoma y sarcoma de Kaposi	
Enfermedad cerebrovascular	
Hemorragia del SNC secundaria a trombocitopenia, vasculitis y otras causas	
Infarto cerebral	
Vasculitis del SNC debida al VIH y al herpes zoster	
Aspergilosis y mucormicosis	
Alteraciones metabólicas y nutricionales	
Encefalopatía de Wernicke	
Deficiencia de vitamina B ₁₂	
Otras deficiencias vitamínicas	
Intoxicación por fármacos	
Neuropatía periférica secundaria a antirretrovirales	
Miopatía mitocondrial secundaria a zidovudina	
Síndrome neuroléptico maligno	

de la infección directa o indirecta por el VIH. Los cuadros neurológicos debidos a la infección directa son la encefalopatía, la mielopatía, la neuropatía periférica y la miopatía inflamatoria (cuadro 11-2), en tanto que las enfermedades neurológicas causadas por infección indirecta son consecuencia de alteraciones graves en la inmunidad celular de pacientes con SIDA; entre ellas, las más frecuentes son la toxoplasmosis cerebral y la meningitis por criptococo (cuadro 11-3). Como regla general, las enfer-

Cuadro 11-2. Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por el VIH reconocidas clínicamente¹

Meningitis aséptica	< 5%
Encefalitis por VIH	33%
Mielopatía vacuolar	10%
Polineuropatía	10-35%
Miopatía	< 10%

¹ La frecuencia con la cual estos trastornos se reconocen al momento de la necropsia es más común que su presentación clínica. (Berger *et al.*, 1993).

Cuadro 11-3. Frecuencia de infecciones oportunistas del CNS *post mortem*

Microorganismo	Porcentaje
Citomegalovirus	15.8
Toxoplasma	13.6
<i>Cryptococcus</i>	7.6
Virus JC	4.0
Virus del herpes simple	1.6
<i>Candida</i>	1.1
Virus de la varicela zóster	0.6
<i>Histoplasma</i>	0.4
<i>M. tuberculosis</i>	0.3
<i>Aspergillus</i>	0.3

(Kure *et al.*, 1991).

medades neurológicas oportunistas son resultado de la diseminación o exacerbación de una infección latente o persistente, y no debidas a una infección adquirida en fecha reciente. Muy a menudo hay una recaída luego de un tratamiento adecuado; por esta razón, la profilaxis antibiótica se recomienda en pacientes con ciertas infecciones tales como la encefalitis por toxoplasma y la meningitis por criptococo. Otras causas de enfermedades neurológicas asociadas con inmunosupresión por el VIH incluyen las neoplasias primarias y metastásicas, los trastornos metabólico-nutricionales y la enfermedad cerebrovascular.

En la evaluación y tratamiento del paciente con complicaciones neurológicas asociadas al VIH debe tenerse en mente que, por lo general, las alteraciones neurológicas son el resultado de dos o más tipos de enfermedades. No obstante, hay que tener en cuenta que pacientes con VIH/SIDA también pueden presentar enfermedades neurológicas no asociadas con esta infección tales como migraña y hernias de discos intervertebrales con radiculopatía secundaria. Por esta razón, aunque es recomendable un alto grado de alerta frente a posibles problemas neurológicos asociados con el VIH/SIDA, debe recordarse que también las enfermedades neurológicas comunes se observan en estos pacientes.

MENINGITIS EN EL PACIENTE CON VIH/SIDA

Generalidades

La meningitis se produce con mayor frecuencia por microorganismos patógenos o por la infiltración linfomatoso de las meninges. Las manifestaciones más comunes son cefalea, parálisis de nervios craneales, signos de irritación meníngea y fiebre. En los estudios neurorradiológicos es posible observar captación del medio de contraste en las meninges, la cual puede ser difusa o localizada. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico de meningitis. Otras anomalías muy frecuentes en los estudios neurorradiológicos de estos pacientes son hidrocefalia no comunicante, infartos arteriales, venosos o ambos debidos a vasculitis, trombosis de los senos venosos y abscesos cerebrales.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es un estudio obligatorio en pacientes con sospecha de meningitis. De acuerdo a lo anterior, deben estudiarse en el LCR la celularidad, la glucorraquia, la proteinorraquia, la presencia de patógenos (tinción de Gram y cultivos), al igual que el cultivo de hongos y micobacterias, tinción de India y evaluación de antígenos de criptococo, y VDRL. Los cultivos virales también deben ser considerados sobre todo en casos en los cuales se sospecha infección por citomegalovirus. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis*, virus del herpes simple 1 y 2, citomegalovirus y virus de la varicela zóster también es útil para establecer el diagnóstico (Castagna *et al.*, 1997). El estudio citológico es esencial frente a la relativa alta frecuencia de meningitis linfomatosa en este grupo de pacientes.

Meningitis viral

Meningitis por VIH

En una minoría de pacientes puede presentarse meningitis aguda en el momento de la infección primaria por VIH. En estos casos, las manifestaciones clínicas son aquellas observadas en cualquier otra enfermedad viral aguda incluyendo fiebre, linfadenopatía general, faringitis, esplenomegalia, brote maculopapular y urticaria. Esta meningitis aguda se produce de 3 a 6 semanas luego de la infección, y antes de que el individuo haga seroconversión al VIH, proceso que puede tomar en promedio 8 a 12 semanas después de la infección inicial (Cooper *et al.*, 1985; Berenguer *et al.*, 1992). La infección aguda por el virus produce meningitis o meningoencefalitis asociada con cefalea, meningismo, fotofobia, convulsiones generalizadas y alteración del nivel de la conciencia (Carne *et al.*, 1985; Hollander y Stringari, 1987; Berenguer *et al.*, 1992). El análisis de LCR puede demostrar aumento de la concentración de proteína (mayor a 100 mg/dL), leucocitosis de células mononucleares (mayor a 200 células/mm³) y niveles normales de glucosa (Hollander y Stringari, 1987). El VIH puede aislarse a partir de la sangre o del LCR, al igual que de los cultivos virales; no obstante, debido a su baja sensibilidad, estos estudios tienen poca utilidad práctica. La presencia del virus del VIH puede ser rápidamente demostrada por medio de la detección del antígeno p24 en el LCR, o por amplificación del mRNA del VIH por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El análisis de LCR en pacientes asintomáticos con VIH suele mostrar anomalías tales como leucocitosis aséptica, incremento de la proteinorraquia, aumento de la IgG y presencia de bandas oligoclonales. Un estudio de pacientes infectados con VIH de la Fuerza Aérea Norteamericana (80% clínicamente asintomáticos), reveló alteraciones en el LCR en 63% de los especímenes colectados (Appleman *et al.*, 1988). La presencia de la proteína básica de la mielina en el LCR no es un dato usual (Appleman *et al.*, 1988). Debe recordarse que las anomalías del LCR parecen no tener valor predictivo para el desarrollo futuro de enfermedad neurológica y, por lo tanto, su interpretación debe ser cautelosa (Appleman *et al.*, 1988).

Meningitis bacteriana

Infecciones por micobacterias

En pacientes con SIDA es frecuente observar infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* y, rara vez, por otras micobacterias atípicas, en focos extrapulmonares (Pumarola-Sune *et al.*, 1987). Factores demográficos y las características del organismo son elementos determinantes de la frecuencia con la cual el sistema nervioso central (SNC) se afecta. Pacientes de origen haitiano y afroamericanos, al igual que usuarios de drogas intravenosas, parecen ser el grupo con más riesgo de infección por micobacterias (Chaisson *et al.*, 1987). En la ciudad de Miami, 24% de los pacientes infectados con VIH y enfermedad neurológica central tienen infección del SNC por tuberculosis (TB) (Berger *et al.*, 1987a). En países en desarrollo, la frecuencia de tuberculosis del SNC asociada al VIH excede a la observada en EUA.

La presentación de TB en el SNC asociada al VIH no sólo incluye la inflamación de las meninges, sino también la formación de abscesos, y tuberculomas cerebrales y de la médula espinal (Bishburg *et al.*, 1986; Doll *et al.*, 1987). La presentación clínica característica de la meningitis tuberculosa en pacientes con VIH incluye convulsiones, alteración del estado de conciencia, fiebre y meningismo (Bishburg *et al.*, 1986). Pese al hecho que estar infectado con VIH aumenta el riesgo de contraer TB, el VIH no altera la presentación clínica o la respuesta al tratamiento (Berenguer *et al.*, 1992). En contraste con la infección por *M. tuberculosis*, la cual frecuentemente se presenta como meningitis, el *M. avium-intracellulare* suele causar uno o múltiples tuberculomas. Estas lesiones son hipodensas en la gammagrafía cerebral y se caracterizan por captar el medio de contraste. El LCR puede ser en ocasiones normal, sin células (Bishburg *et al.*, 1986), motivo por el cual la biopsia es importante para establecer el diagnóstico en estos pacientes (Berenguer *et al.*, 1992).

Es importante recordar que todos los pacientes con VIH deben recibir la prueba de la tuberculina, y en caso de que ésta sea positiva, el individuo debe ser tratado. En personas con tuberculosis activa debe administrarse un esquema de tres o más fármacos durante un mínimo de nueve meses. Debido a descripciones recientes de bacilos tuberculosos multirresistentes, el cultivo y análisis de sensibilidad a antibióticos deben realizarse en cada paciente. En situaciones en las cuales se encuentren bacilos multirresistentes, se utilizan esquemas terapéuticos más amplios. Las micobacterias atípicas pueden necesitar un esquema de cuatro antibióticos y también de antibióticos experimentales tales como el rifabutina y la clofazimina (Control, 1987).

Infección por treponema

El diagnóstico de neurosífilis siempre se considera en pacientes con VIH, incluso en aquellos con ausencia de manifestaciones neurológicas. En algunas poblaciones, 1 a 6% de todos los pacientes infectados con el VIH tienen neurosífilis (Appleman *et al.*, 1988; Livramento *et al.*, 1989; Berger, 1991c; Holtom *et al.*, 1992). Sin embargo, la verdadera incidencia de neurosífilis en pacientes con VIH

puede estar subestimada debido a que la prueba VDRL en LCR tiene una sensibilidad muy baja (Berger, 1989b). La meningitis sifilítica sintomática aguda es muy común en personas con sífilis secundaria. En pacientes infectados con VIH se ha observado una disminución en el periodo de latencia para el desarrollo de esta complicación. Por ello, la meningitis sifilítica se puede presentar después de cuatro meses de la infección primaria, aún después de la administración de dosis apropiadas de penicilina (Johns *et al.*, 1987). También se ha informado de recaídas de la infección de sífilis en el sujeto con VIH, luego de haber sido tratada en forma adecuada con penicilina (Berry *et al.*, 1987). Otras manifestaciones inusuales de la infección por sífilis en el paciente con VIH son fiebre de origen no determinado (Chung *et al.*, 1983), neuritis óptica bilateral y ceguera (Zambrano *et al.*, 1987), polirradiculopatía sifilítica (Lanska *et al.*, 1988), meningomielitis sifilítica (Berger, 1992a), parálisis facial, sordera sensoriomotora (Fernández-Guerrero *et al.*, 1988) y gomas sifilíticas con efecto de masa (Berger *et al.*, 1992b). Aunque todavía es motivo de controversia, la infección por VIH parece alterar la evolución natural de la sífilis (Katz y Berger, 1989; Musher *et al.*, 1990; Katz *et al.*, 1993).

El tratamiento del paciente con sífilis requiere la administración de altas dosis de penicilina G (12 millones o más U/día) durante 10 a 14 días. El tratamiento de la neurosífilis con 100 mg dos veces al día durante 21 días en pacientes con VIH puede ser una alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina (Fernández-Guerrero *et al.*, 1988). Luego del tratamiento con antibióticos, debe practicarse un análisis de LCR cada seis meses durante los siguientes dos años, a fin de asegurar la remisión de la infección. En el mejor de los casos, el número de células en el LCR se debe normalizar y la proteína debe disminuir. No obstante, debe tenerse en cuenta que por sí misma la infección con VIH puede alterar los resultados del LCR. Los títulos de VDRL en LCR deben disminuir con el tiempo, pero puede mantenerse débilmente positivos durante un periodo indefinido.

Infección por listeria

No obstante tener un profundo impacto en la inmunidad celular, la incidencia de la infección por *Listeria monocytogenes* parece ser menor en el paciente con SIDA que en aquél con otras enfermedades que causan disfunción de la inmunidad celular. La infección por listeria puede presentarse como meningitis (Pons *et al.*, 1988) o un absceso cerebral (Harris *et al.*, 1989), y parece tener una predilección por el tallo encefálico. Debe recordarse que cuando un paciente infectado con VIH presenta un cuadro de meningitis de origen desconocido, debe incluirse en el tratamiento un antibiótico que actúe contra la infección por *L. monocytogenes* (Kales y Holzman, 1990), como la ampicilina o altas dosis de penicilina o trimetoprim/sulfametoxazol, hasta que la causa de la meningitis se identifique.

Otras meningitis bacterianas

En pacientes con SIDA se observan con mayor frecuencia infecciones asociadas con deficiencias en la inmunidad

celular (p. ej., *Salmonella*) y en la humoral (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*) (Whimbey *et al.*, 1986). La meningitis por neumococo es muy común en la población pediátrica de países en desarrollo (Molyneux, 2004). Éstas y otras causas menos comunes deben considerarse en pacientes con SIDA y meningitis.

Meningitis por hongos

Meningitis por criptococo

La incidencia de criptococosis en pacientes con SIDA varía entre 2 a 11% (Snider *et al.*, 1983; Lancet, 1988), y es mayor en personas afroamericanas y en los usuarios de drogas intravenosas. La meningitis por criptococo puede ser la primera manifestación de la infección por VIH y ocurrir de manera simultánea con otras infecciones oportunistas (Kovacs *et al.*, 1985; Giberson y Kalyan-Raman, 1987; Berger *et al.*, 1987a). En algunas poblaciones, la meningitis por criptococo es más común que la toxoplasmosis del SNC como presentación neurológica inicial relacionada con la infección por VIH (Pons *et al.*, 1988). La cefalea es el síntoma universal de la presentación de la meningitis criptocócica, frecuentemente asociada con otros síntomas como náuseas, vómito, visión borrosa, fiebre, alteraciones del estado mental y meningismo. La parálisis de los nervios craneales, la hemiparesia, los trastornos del lenguaje, las convulsiones, los trastornos de equilibrio y las alteraciones psiquiátricas también se observan con menor frecuencia en estos pacientes. En una serie de 25 pacientes con SIDA y meningitis criptocócica las manifestaciones más observadas fueron cefalea (88%), fiebre (84%), signos de inflamación meníngea (36%), alteraciones del nivel de conciencia (12%), y otros signos/síntomas (10%) (parálisis de los nervios craneales, papiledema, ataxia y convulsiones) (Pons *et al.*, 1988). Aunque no es común el dato de déficits neurológicos focales, éstos también se han informado en pacientes con infección del SNC por criptococo (Koppel *et al.*, 1985; Levy *et al.*, 1985; Zuger *et al.*, 1986). La meningitis criptocócica es una de las enfermedades neurológicas más frecuentemente asociada con el SIDA (Shelburne *et al.*, 2002). La enfermedad generalmente comienza luego de 3 a 5 meses de la iniciación de TARGA (Skiest *et al.*, 2005). En el análisis del LCR de estos pacientes, la presión inicial está alta, con pleocitosis a expensas de células blancas e hipoglucorraquia (Shelburne *et al.*, 2005).

En los estudios anatomopatológicos de estos enfermos se demuestra la presencia de inflamación aguda sin exudado de las meninges de la base. Pueden también existir opacificaciones focales o difusas de las leptomeninges y edema cerebral. Asimismo, se observa la presencia de pequeños nódulos (2 a 3 mm) en las meninges, en particular en la fosa interpeduncular y en las fisuras cerebrales. Además, en algunos pacientes se encuentran lesiones císticas agrupadas en racimos que producen edema y gliosis. Éstas se localizan con mayor frecuencia en las capas superficiales de los hemisferios cerebrales. Cuando estas lesiones císticas se agrupan y forman un quiste macroscópico, toman el nombre de criptococoma.

En el paciente con meningitis por criptococo, la punción lumbar demuestra un aumento de la presión inicial, linfocitosis mononuclear, incremento de la proteína y disminución de la glucosa. No obstante, en cerca de 50% de estos enfermos 2 o 3 de estos parámetros pueden ser normales (Pons *et al.*, 1988). El estudio de tinción de India es positivo en 70% de individuos (Zuger *et al.*, 1986; Gal *et al.*, 1987) y la probabilidad de que el antígeno en LCR y cultivo del antígeno en suero en estos pacientes sean positivos supera el 90% (Zuger *et al.*, 1986). Cuando se sospecha el diagnóstico de meningitis por criptococo deben practicarse cultivos de sangre y estudios de antígenos contra el criptococo en el suero. Los cultivos de tejidos o secreciones fuera del SNC pueden ser positivos como en el caso del lavado broncoalveolar (Gal *et al.*, 1987). En la mayor parte de los casos, los estudios neurorradiológicos pueden ser normales (Diamond y Bennett, 1974; Kelly y Brant-Zawadzki, 1983; Whelan *et al.*, 1983; Post *et al.*, 1985). En algunos pacientes es posible encontrar lesiones con efecto de masa e hidrocefalia (criptocomas en 10% de los casos) y edema cerebral (3% de los pacientes), (Popovich *et al.*, 1990).

La mortalidad debida a la meningitis criptocócica es del 30%, y entre los factores que predicen un mal pronóstico se encuentran tinción de India positiva, cultivos de sangre positivos, la presencia del hongo fuera del SNC, hipoglucorraquia y presión inicial de LCR alta (Diamond y Bennett, 1974). Un estudio encontró que el nivel de conciencia en el momento de la presentación es el factor pronóstico negativo más importante (Powderly *et al.*, 1992). No obstante, existe una gran controversia alrededor de los factores pronósticos en el paciente con VIH y meningitis criptocócica (Gal *et al.*, 1987). El tratamiento del paciente con meningitis por criptococo consiste en la administración intravenosa de anfotericina B (0.6 a 1 mg/kg/día) durante un periodo mínimo de seis semanas. Un estudio que comparó la efectividad terapéutica de la administración de la anfotericina B (0.4 mg/kg) intravenosa, con o sin fluocitosina, con el fluconazol oral 200 mg/día, demostró un porcentaje de curación similar en ambos grupos (40 y 34%, respectivamente), (Powderly *et al.*, 1992). Además, este estudio reveló que la adición de fluocitosina al esquema de tratamiento no resulta en un beneficio adicional (Powderly *et al.*, 1992). En este punto, hay que tener en cuenta que, a pesar de la existencia de estudios que demuestran que el fluconazol es equivalente a la administración de anfotericina B para el tratamiento del paciente con meningitis criptocócica no complicada, muchos clínicos consideran como controversial el uso de fluconazol como terapéutica inicial para estos pacientes (Powderly *et al.*, 1992). Por ello, en la actualidad se recomienda iniciar tratamiento con anfotericina B (0.7 mg/kg/día) con o sin fluocitosina (100 a 150 mg/kg/día), seguida a las dos semanas por 400 mg/día por 8 a 10 semanas. Si al final de este tratamiento el cultivo de LCR para *C. neoformans* es negativo, la dosis puede reducirse a 200 mg/día, manteniéndola en estos niveles de manera indefinida como profilaxis secundaria para prevenir una recaída. En este punto hay que considerar que alrededor de 50% de los pacientes con menin-

gitis por criptococo que no reciben profilaxis presenta recaída de la enfermedad, aun después de recibir un tratamiento apropiado (Zuger *et al.*, 1986). Se ha propuesto que la próstata es un reservorio de la infección. Lo anterior corrobora el hallazgo de *C. neoformans* en cultivos de orina en 20 a 30% de pacientes con SIDA, incluso después de completar el tratamiento recomendado (Larsen *et al.*, 1989). El itraconazol y fluconazol parecen tener la misma efectividad para reducir el riesgo de recurrencia de la meningitis criptocócica. Por último, el tratamiento con antimicóticos parece no tener efecto sobre la expectativa de vida (Chang *et al.*, 2005).

Otras meningitis por hongos

Candida albicans es un hongo que también puede causar meningitis en el paciente con SIDA. Debe recordarse que aunque más de 50% de los pacientes con SIDA presenta candidiasis bucofaringea o del esófago, la afectación del sistema nervioso central por candida es inusual en los estudios anatomopatológicos de estas personas. La mucormicosis también se ha señalado como una causa de meningitis en el paciente con SIDA, sobre todo en aquellos con antecedentes de uso de drogas intravenosas (Micozzi y Wetli, 1985; Cuadrado *et al.*, 1988). En estos casos, es notable la ausencia de la triada clásica de necrosis nasal, oftalmoplejía y diabetes, por lo común observada en sujetos no infectados con VIH. *Aspergillus fumigatus* también puede causar lesiones intracraneales con efecto de masa en personas con SIDA (Koppel *et al.*, 1985). Otras causas de meningitis por hongos menos frecuentes en pacientes con SIDA son la histoplasmosis, la coccidiomicosis (Pons *et al.*, 1988) y la blastomicosis (Pappas *et al.*, 1992).

Meningitis por parásitos

La infección por *T. gondii* puede en pocas ocasiones causar meningitis en el ventrículo con ausencia de lesiones cerebrales (Bach y Skarulis, 1997). Esta presentación clínica puede confundir y hacer el diagnóstico difícil, más aún teniendo en cuenta la dificultad para aislar este parásito del LCR. La identificación de *T. gondii* con la técnica de PCR también es útil para el diagnóstico (Cingolani *et al.*, 1996; Rodriquiz *et al.*, 1997). Otros parásitos que pueden encontrarse en pacientes infectados con VIH son el *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) (Pacheco *et al.*, 1998; Lages-Silva *et al.*, 2002) y la paracoccidiomicosis (Finamor *et al.*, 2002).

Meningitis linfomatosa

Se estima que comparado con la población general, el paciente con SIDA tiene un aumento de cerca de 627 veces para el desarrollo de linfoma inmunoblástico y de 145 veces para linfoma difuso de células grandes. Además, se calcula que un tercio de estos pacientes tiene complicaciones neurológicas asociadas con el linfoma (Levine, 1991). La meningitis linfomatosa, sintomática o asintomática, es la complicación neurológica observada con mayor frecuencia en el paciente con SIDA y linfoma. El

mecanismo más probable de entrada del linfoma al SNC es por contigüidad (Levitt *et al.*, 1980). La alta frecuencia de la infiltración en la médula ósea favorece la infiltración a la duramadre y desde allí hacia el espacio subaracnoideo (Levitt *et al.*, 1980). Debe recordarse que en 20% de los casos la meningitis linfomatosa asociada al SIDA no presenta manifestación clínica alguna (Levine, 1991). Teniendo en cuenta todo lo anterior, se recomienda practicar un análisis de LCR en todos los pacientes con linfoma sistémico y SIDA. Aproximadamente 5 a 10% de pacientes con meningitis linfomatosa presentan parálisis de los nervios craneales y periféricos, así como masas paraespinales. (Ziegler *et al.*, 1984). Otras características clínicas comunes en estos pacientes son la cefalea, las convulsiones, la parálisis de los nervios craneales y las radiculopatías. En este punto debe tenerse en cuenta que los pacientes con VIH pueden tener parálisis de pares craneales debido a múltiples causas (cuadro 11-4). Las ma-

nifestaciones clínicas observadas en estos enfermos, en particular el compromiso de pares craneales, mejoran de una manera significativa después de la administración de corticosteroides. Además, un tratamiento completo con frecuencia incluye quimioterapia intratecal.

ENCEFALOPATÍA

En el paciente con VIH puede observarse déficit de las habilidades cognitivas y del nivel de conciencia. El déficit cognitivo puede ocurrir debido a la acción directa en el SNC del VIH, y puede presentarse de manera súbita o lenta de una forma más crónica. Las alteraciones del nivel de la conciencia muy a menudo se asocian con déficits neurológicos focales y típicamente se observan en pacientes con lesiones cerebrales con efecto de masa, las cuales puede ser infecciones oportunistas o linfoma. La evaluación global del paciente con VIH y encefalopatía requiere de una minuciosa exploración física y neurológica, así como de estudios de laboratorio tales como medición de electrolitos, análisis de las funciones renal, hepática y tiroidea, determinación de los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, serología sifilítica, al igual que de estudios neurorradiológicos (de preferencia resonancia magnética) y análisis de LCR, incluyendo la medición de la presión inicial, análisis de la glucorraquia, proteinorraquia y celularidad, la búsqueda de microorganismos patógenos y de células malignas con tinción de Gram, los cultivos y la citología.

Encefalopatía viral

Encefalopatía por VIH (complejo demencia-SIDA)

La demencia producida por la infección del VIH ha recibido múltiples nombres (Snider *et al.*, 1983; Britton y Miller, 1984), entre los cuales se incluyen encefalitis subaguda, complejo de demencia por SIDA, encefalopatía por VIH y el trastorno cognitivo/motor asociado al VIH (Janssen *et al.*, 1991). La incidencia de la encefalopatía relacionada con la infección por VIH se desconoce. De las 144 184 personas con SIDA informadas por el CDC entre septiembre de 1987 y agosto de 1991, se encuentran 10 553 (7.3%) casos de encefalopatía debida al VIH, de los cuales en 2.8% (adultos) y 5.3 % (niños) de los casos fue la presentación inicial del SIDA (Janssen *et al.*, 1991). En otros estudios, la encefalopatía por VIH fue la enfermedad inicial de definición en 0.8 a 2.2% de los adultos con SIDA y se detectó en 4% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial (Glass *et al.*, 1993). La incidencia anual de la encefalopatía por VIH es alrededor del 7 al 14.0% (Day *et al.*, 1992; Glass *et al.*, 1993), y antes de morir cerca de 30 a 50% de las personas con SIDA presentan signos típicos de demencia (Janssen *et al.*, 1991; Price *et al.*, 1988a). Una aparente disminución en la incidencia de este trastorno ha sido sugerida como resultado del uso global de la zidivudina (Portegies *et al.*, 1989; Day *et al.*, 1992) y del TARGA.

Cuadro 11-4. Agentes causales de parálisis de los nervios craneales en pacientes con infección por VIH

Meningitis infecciosas

Hongos

- Criptococosis
- Histoplasmosis
- Aspergilosis
- Mucormicosis

Bacterias

- Mycobacterium tuberculosis*
- Listeria monocytogenes*
- Treponema pallidum*
- Otras

Virales

- VIH
- Varicela zóster
- Citomegalovirus
- Herpes simple

Parásitos

- Toxoplasma gondii*

Meningitis neoplásica

- Linfoma
- Otros

Compresión por efecto de masa

Neoplasia

- Linfoma cerebral
- Otros

Infecciones

- Toxoplasmosis
- Criptococoma
- Tuberculoma

Vasculitis

Neuropatía inflamatoria

- Síndrome de Guillain-Barré
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica
- Otros

Otros

- Otitis externa maligna
- Otros

(Berger *et al.*, 1993).

Los estudios anatomopatológicos demuestran que un número significativo de pacientes clínicamente asintomáticos presenta datos patológicos compatibles con esta enfermedad, lo cual indica que la prevalencia de esta entidad es mayor que lo que los estudios clínicos sugieren (Nielsen *et al.*, 1984; Navia *et al.*, 1986b; de la Monte *et al.*, 1987; Kato *et al.*, 1987; Gray *et al.*, 1988; Gullotta *et al.*, 1989; Kleihues *et al.*, 1991).

La prevalencia de déficit cognitivo asociado con la infección por VIH ha sido controversial. Mientras algunos estudios longitudinales con un número grande de pacientes pero con una serie de pruebas diagnósticas psicométricas muy limitadas han demostrado que la incidencia de déficit cognitivo en estos pacientes es similar a la de personas sin la infección por VIH, otros estudios más pequeños con métodos diagnósticos psicométricos más completos han mostrado una prevalencia de déficit cognitivo mayor en el paciente con VIH que en la población general. A pesar de lo anterior, es claro que existe un grupo de individuos infectados con VIH que padecen de déficits cognitivos mínimos y quienes no desarrollan déficit por periodos prolongados (Bouwman *et al.*, 1998).

En los estudios anatomopatológicos de estos enfermos con gran frecuencia se encuentra atrofia cerebral con ensanchamiento de las fisuras y dilatación de los ventrículos. Desde el punto de vista histológico, la característica distintiva de esta entidad es la palidez de la sustancia blanca debida a proliferación de astrocitos (Petito *et al.*, 1986), predominantemente en las áreas periventriculares y en la sustancia blanca central. El dato patognomónico de esta enfermedad es la célula gigante multinucleada, la cual tal vez se forma como consecuencia de la presencia del virus de inmunodeficiencia (Price *et al.*, 1988a). Otras características patológicas incluyen nódulos microgliales, astrocitosis difusa e inflamación perivascular mononuclear. El adelgazamiento de la neocorteza (Wiley *et al.*, 1991) y la pérdida neuronal en regiones específicas del cerebro son características de esta enfermedad (Everall *et al.*, 1991). En general, las particularidades patológicas no tienen correlación con la presentación clínica. La presencia de palidez en la mielina y de células gigantes multinucleares parece tener la mejor correlación con la encefalopatía por VIH (Glass *et al.*, 1993).

Aunque la encefalopatía por VIH ocurre en el contexto de inmunosupresión avanzada y otras enfermedades coexistentes (Brew *et al.*, 1988; Price *et al.*, 1988a; Price y Brew, 1988b; Van Gorp *et al.*, 1989; Selnes *et al.*, 1990; Sinforiani *et al.*, 1991; Stern *et al.*, 1991), también puede presentarse como la primera manifestación de la infección por VIH mucho antes de que los pacientes desarrollen otras enfermedades características de inmunosupresión (Navia *et al.*, 1986c; Beckett *et al.*, 1987; Chermann, 1990). La encefalopatía se caracteriza por una aparición insidiosa que afecta lentamente las facultades intelectuales. Cansancio, malestar general, cefalea, pérdida de peso, aislamiento social, y pérdida del apetito sexual, son algunos de los síntomas que se presentan en estos pacientes. En ocasiones poco frecuentes este trastorno tiene comienzo súbito y progresión rápida de síntomas variados como la

pérdida de la memoria, la dificultad para concentrarse y leer, la lentitud en el pensamiento y la poca productividad en el trabajo. La depresión (Price *et al.*, 1988a), los trastornos del sueño (Norman *et al.*, 1990) y las convulsiones parciales y generalizadas también son frecuente en estos pacientes (Price *et al.*, 1988; Wong *et al.*, 1984; Holtzman *et al.*, 1989; Parisi *et al.*, 1991).

Las características típicas de la enfermedad avanzada del SIDA incluyen caquexia, pérdida de pelo, dermatitis seborreica y linfadenopatía generalizada. El estudio del estado mental demuestra lentitud del procesamiento mental (bradifrenia) y otros síntomas clásicos de las demencias subcorticales. A lo anterior, se añaden alteraciones en los movimientos oculares, las cuales son comunes en estos sujetos (Currie *et al.*, 1988; Friedman y Feldon, 1989; Nguyen *et al.*, 1989; Rosenhall *et al.*, 1989; Merrill *et al.*, 1991). La expresión facial está disminuida y la voz es hipofónica y monótona. También se encuentran anormalidades en la coordinación, con mucha frecuencia debidas a alteraciones de los núcleos de la base (Arendt *et al.*, 1990). Los movimientos finos son imprecisos y lentos. Otros hallazgos de esta enfermedad son inestabilidad postural, bradicinesia, aumento del tono muscular y ambulación rígida y lenta. De lo anterior se desprende que muchos pacientes tienen una presentación clínica similar a la observada en personas con enfermedad de Parkinson, lo cual ha llevado a varios investigadores a concluir que en personas con infección por VIH hay un daño importante en los núcleos de la base (Berger y Nath, 1997).

Con frecuencia, el estudio de LCR demuestra leucocitosis de predominio mononuclear (menor a 50 células/mm³ en 20% de los pacientes) (Navia *et al.*, 1986c) y aumento en la proteinorraquia (inferior a 200 mg/dL en 30% de los casos) (Price y Navia, 1987). La presencia en el LCR de anticuerpos específicos para el VIH y bandas oligoclonales son datos usuales (Ho *et al.*, 1985), pero no son predictivos del desarrollo de la enfermedad (Gotswami *et al.*, 1991). Se dispone de marcadores biológicos indirectos de la enfermedad, por ejemplo incremento del antígeno p24 VIH (Goudsmit *et al.*, 1986; Epstein *et al.*, 1987) y el aumento de β_2 -microglobulina, neopterinina y ácido quinolinico en el LCR (Buffett *et al.*, 1991). La PCR para el mRNA del VIH parece ser la que más se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (Ellis *et al.*, 1997; McArthur *et al.*, 1997). Aunque a la PCR del VIH se le puede considerar como un marcador biológico, también es de ayuda para seguir la progresión de la demencia, aun cuando los pacientes reciban dosis apropiadas de tratamientos antivirales, lo cual puede ser consecuencia de un "escape del virus hacia el SNC" (J. McArthur, comunicación personal).

Uno de los objetivos más importantes de los estudios neurorradiológicos en estos pacientes es la exclusión de otras enfermedades neurológicas concomitantes que puedan causar los síntomas (Post *et al.*, 1988). Debe recordarse que la entidad más observada es la atrofia cerebral (Bursztyrn *et al.*, 1984; Levy *et al.*, 1985; Levy *et al.*, 1986; Arendt *et al.*, 1990), y en los estudios de imágenes por resonancia magnética es posible encontrar áreas dis-

persas de lesiones puntiformes y aisladas en la sustancia blanca con atrofia generalizada (figura 11-1), (Olsen *et al.*, 1988). El electroencefalograma (EEG) y otros estudios neurofisiológicos no tienen utilidad clínica en el diagnóstico de la encefalopatía por VIH. Aunque los estudios psicométricos pueden ayudar en el diagnóstico, su importancia para monitorear la respuesta a la terapéutica antirretroviral es limitada.

Informes clínicos (Yarchoan *et al.*, 1986; Hollweg *et al.*, 1991) y estudios en pacientes adultos (Schmitt *et al.*, 1988; Price y Brew, 1988b) y en edad pediátrica (Pizzo *et al.*, 1988) sugieren que la encefalopatía por VIH mejora con la administración de zidovudina en dosis altas (Sidtis *et al.*, 1993). Además, algunos investigadores han postulado que el uso de TARGA también tiene un efecto terapéutico en el paciente con encefalopatía por VIH (Chang *et al.*, 1999; Tozzi *et al.*, 1999; Cohen *et al.*, 2001). La utilización de TARGA durante largos periodos (18 meses o más) tiene una buena correlación con el mejoramiento del estado cognitivo en estos pacientes (Tozzi *et al.*, 1999; Cohen *et al.*, 2001). No obstante, también debe considerarse que otros investigadores no han encontrado respuesta clínica significativa con el uso de TARGA (Dore *et al.*, 1999; Giancola *et al.*, 2006).

Encefalitis por citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) con mucha frecuencia produce retinitis, neumonitis, gastroenteritis, hepatitis, y encefalitis en pacientes con inmunosupresión avanzada debida al SIDA (Drew, 1988). En cerca de 36% de los pacientes con SIDA y enfermedades neurológicas se encuentran anomalías en los estudios anatomopatológicos compatibles con la infección por CMV (Snider *et al.*, 1983), tales como nódulos microgliales, inclusiones por CMV y citomegalia.

Las características clínicas de la encefalitis por CMV no se han descritas de manera clara, lo cual hace que el diagnóstico clínico sea difícil. Lo anterior se debe, en parte, a que el CMV puede localizarse en el SNC sin producir manifestaciones clínicas obvias. En consecuencia, la frecuencia de hallazgos compatibles con infección por CMV en los estudios de anatomía patológica es superior al número de pacientes con manifestaciones clínicas (Post *et*

al., 1986; Vinters *et al.*, 1989). Asimismo, ni el análisis de LCR ni los estudios neurorradiológicos, a pesar de ser frecuentemente anormales, permiten un diagnóstico definitivo de encefalitis por CMV.

En contraste con lo anterior, algunos autores consideran que la ventriculitis por CMV en personas con SIDA tiene características clínicas y patológicas definidas (Kalayjian *et al.*, 1993) tales como presencia o antecedente de retinitis o de otras infecciones por CMV, alteración del estado de la conciencia, nistagmo, parálisis de los nervios craneales e hidrocefalia. En los estudios paraclínicos de estos pacientes se encuentran hiperintensidad del sistema ventricular en las imágenes por resonancia magnética, linfocitosis en el LCR (aunque se han informado casos de hasta 18 666 células/mm³, la mayor parte polimorfonucleares), aumento de la proteína (superior a 50 mg/dL) y disminución de la glucosa (menos de 40 mg/dL). Algunos clínicos han informado casos de encefalitis por CMV con deterioro multifocal del SNC (Masdeu *et al.*, 1988) y disfunción aislada del tallo encefálico (Fuller *et al.*, 1989). Otros cuadros clínicos relacionados con la infección por CMV en sujetos con SIDA son polirradiculoneuropatía, neuropatía vasculítica, mielopatía e hiponatremia con insuficiencia renal aguda (Kalayjian *et al.*, 1993). Por lo general, esta enfermedad ocurre al inicio de otras enfermedades que definen el SIDA y con una cifra baja de linfocitos CD4 (Kalayjian *et al.*, 1993). Informes clínicos preliminares han demostrado que el uso de ganciclovir, un análogo selectivo a la guanósina, y de foscarnet son útiles para el tratamiento del paciente con encefalitis por CMV.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA FOCAL DE ORIGEN CENTRAL

Los pacientes con VIH pueden presentar déficits neurológicos focales tales como hemianopía, hemiparesia y hemianestesia causados por lesiones cerebrales focales ocasionadas con mayor frecuencia por enfermedades oportunistas, tumores y enfermedad cerebrovascular. Las enfermedades oportunistas más comunes son la encefalitis por toxoplasma y la encefalitis multifocal progresiva.

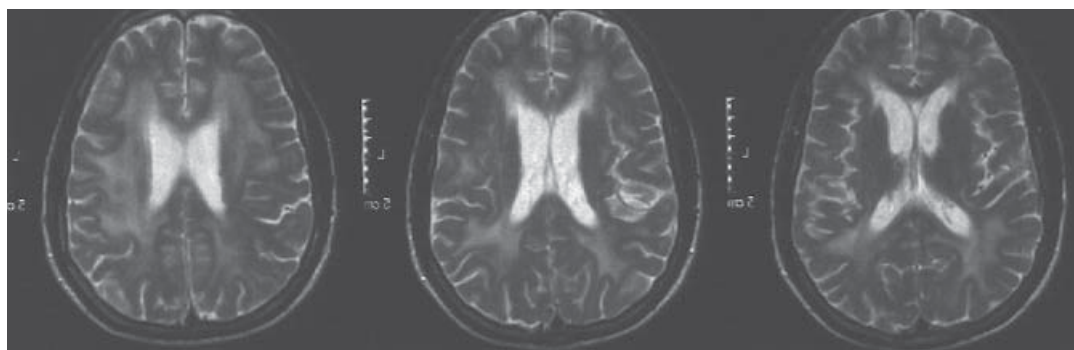


Figura 11-1. Resonancia magnética cerebral con técnica T2 de un paciente con encefalopatía por VIH. Obsérvese la presencia de gliosis de la sustancia blanca y atrofia cerebral generalizada con dilatación de los surcos y ventrículos cerebrales.

Aunque el linfoma es el tumor más frecuente en el paciente con SIDA, otros tumores primarios y metastáticos del SNC también pueden encontrarse en estas personas. En este punto, debe recordarse que la incidencia de tumores del SNC en el paciente con SIDA es mayor que en la población general, debido a alteraciones en el sistema de vigilancia de células tumorales, el cual también está afectado en el paciente con SIDA. Por razones obvias, los estudios neurorradiológicos son de gran importancia en el proceso diagnóstico del paciente con VIH/SIDA y síntomas y signos neurológicos focales.

Lesiones cerebrales que producen efecto de masa

El toxoplasma, seguido por el linfoma, son las causas más comunes de lesiones focales intracraneales en el paciente con infección por VIH. Otras causas menos usuales de lesiones intracraneales son los abscesos piógenos, los gomas sifilíticos, los abscesos por *Candida*, los abscesos por *Nocardia*, el criptococoma y los pseudoquistes por criptococo, además de otras enfermedades menos frecuentes producidas por hongos, parásitos y enfermedades vasculares.

Infección por *Toxoplasma gondii*

La incidencia de encefalitis por toxoplasma en pacientes con SIDA ha disminuido como resultado del tratamiento profiláctico de pacientes con serología positiva para toxoplasma e inmunosupresión grave asociada con la infección por VIH. No obstante, se estima que en los EUA alrededor de 20 a 30% de pacientes con SIDA presenta encefalitis por toxoplasma. Las manifestaciones clínicas más usuales son déficit neurológicos focales generalmente asociados con encefalopatía grave, a menudo precedidos por prodromos de fiebre y malestar general varias semanas antes. La hemiparesia es uno de los déficits focales más comunes (Navia *et al.*, 1986a). Otras manifestaciones son alteraciones del estado de conciencia, alteraciones del tallo encefálico y del cerebelo, y convulsiones (Navia *et al.*, 1986a). También se ha descrito a la corea como un signo patognomónico de toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por VIH (Nath *et al.*, 1987).

Los estudios de neurorradiología pueden mostrar uno o múltiples nódulos que toman el medio de contraste asociados con edema y efecto de masa (figura 11-2) (Post *et al.*, 1983a; Post *et al.*, 1983b; Navia *et al.*, 1986a). En ocasiones, la TAC puede ser normal o mostrar lesiones que no captan el medio de contraste. Muchas de estas lesiones se localizan en los núcleos de la base (Post *et al.*, 1983a; Cornblath *et al.*, 1987) y en los hemisferios cerebrales (Navia *et al.*, 1986a). La RM puede mostrar un aumento de la señal en las secuencias de T2 (Jarvik *et al.*, 1988). El LCR por lo general es anormal en estos pacientes y los hallazgos son inespecíficos con aumento de la proteína (50 a 200 mg/dL) y leucocitosis de predominio mononuclear (por lo general no mayor a 100 células/mm³). La presencia de más de 100 células/mm³ puede sugerir otras enfermedades. Aunque los estudios seroló-

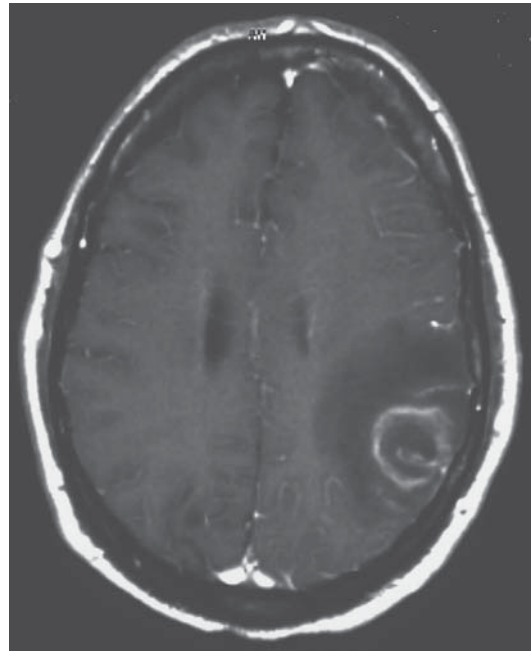


Figura 11-2. Resonancia magnética con técnica T1 y gadolinio en un paciente con toxoplasmosis cerebral. Obsérvese una masa con captación del medio paramagnético en forma anular en la unión cortico-subcortical del lóbulo parietal izquierdo asociada con edema.

gicos para diagnosticar la toxoplasmosis suelen ser anormales (Farkash *et al.*, 1986), en algunos casos, los títulos de anticuerpos pueden ser indetectables (Luft *et al.*, 1984; Porter y Sande, 1992). Un diagnóstico presuntivo de esta enfermedad puede hacerse al observar una respuesta positiva después del tratamiento. La biopsia cerebral, la cual es el procedimiento más exacto para establecer el diagnóstico, por lo general demuestra la presencia de trofozoítos, sobre todo en la periferia de la lesión (Wanke *et al.*, 1987).

En quienes se sospecha el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral se recomienda tratamiento durante 2 a 3 semanas, con seguimiento clínico y neurorradiológico muy cercanos para determinar si las lesiones cerebrales desaparecen con el tratamiento. La biopsia cerebral está indicada en aquellos casos en los cuales, a pesar de recibir un tratamiento adecuado, no se observa mejoría. El uso de corticosteroides no se recomienda como terapéutica inicial, ya que puede confundir el diagnóstico clínico y patológico de esta enfermedad.

El tratamiento recomendado para el paciente con encefalitis por *Toxoplasma* es una combinación de sulfadiazina y pirimetamina, la cual inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. Para la administración de pirimetamina se recomienda una dosis inicial de carga de 200 mg, seguida por 50 a 75 mg/día. La dosis de sulfadiazina es de 4 a 6 g diarios divididos en cuatro dosis (Luft y Remington, 1992). Es importante tener en cuenta que estos pacientes deben recibir ácido fólico (5 a 10 mg/día) para prevenir la supresión de la médula ósea. Efectos indeseables asociados con esta terapéutica ocurren hasta en 60% de los

pacientes (Haverkos, 1987). El sulfisoxazol está indicado como tratamiento alternativo en aquellas situaciones en las cuales no se puede administrar sulfadiazina. La clindamicina (2.4 g/día) está indicada en pacientes con alergia a las sulfas. El riesgo de presentar encefalitis refractaria por toxoplasma es alta, y por este motivo es obligatoria la profilaxis secundaria. En este punto es importante recordar que los antibióticos utilizados en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (el trimetoprim-sulfametoxazol y la purimetamina-sulfadoxina), también disminuyen de manera significativa el riesgo de presentar encefalitis por *Toxoplasma* (Koepper *et al.*, 1991).

Otras infecciones con efecto de masa

Aunque *Nocardia asteroides* puede ocasionalmente producir abscesos en pacientes con SIDA, en la actualidad, no hay tratamiento efectivo para esta infección. Otras causas de lesiones cerebrales con efecto de masa en pacientes con SIDA son los abscesos causados por aspergilosis, mucormicosis, tuberculosis (tuberculomas), criptococosis (criptococoma) y sífilis (gomas sifilíticas).

Linfoma primario del sistema nervioso central

La incidencia de linfoma primario del sistema nervioso aumenta de manera drástica en el paciente infectado con el VIH. De acuerdo a lo anterior, se estima que 0.6% de los pacientes tiene linfoma en el momento del diagnóstico de SIDA, y que 2% de las personas con VIH desarrollarán esta complicación en algún momento de la enfermedad (Levy *et al.*, 1988). La evidencia sugiere que su incidencia supera la de los astrocitomas de bajo grado (Baumgartner *et al.*, 1990). Estos tumores son en su mayor parte de tipo de células B, de células grandes inmunoblásticas y de células pequeñas linfomatosas no segmentadas (Anders *et al.*, 1986). La presencia del virus Epstein Barr (EBV) se ha demostrado en muchos casos de linfoma primario del SNC relacionado con el SIDA (MacMahon *et al.*, 1991).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes son confusión, letargia, pérdida de la memoria, hemiparesia, problemas del lenguaje, convulsiones y parálisis de los pares craneales (Brew *et al.*, 1988). Estudios de necropsia han demostrado que las lesiones por lo general son múltiples y dañan las meninges. En la TAC, los linfomas pueden ser hipo o isodensos con captación homogénea de contraste y edema en la periferia (figura 11-3; Eidelberg *et al.*, 1986). El uso de la reacción en cadena de la polimerasa en el LCR para la detección del EBV ayuda al diagnóstico (Castagna *et al.*, 1997). La distinción entre el linfoma del SNC, la toxoplasmosis y otras lesiones con efecto de masa es difícil. En estos casos se recomienda el uso del algoritmo diseñado por la *American Academy of Neurology* para la evaluación de masas cerebrales en pacientes con SIDA (Antinori *et al.*, 1997). Estos tumores responden, desde el punto de vista clínico y radiológico, a la radiación cerebral total. Un esquema de 4 000 rads administrados durante tres semanas se ha utilizado con éxito (Baumgartner *et al.*, 1990). Asimismo, se ha informado que la quimioterapia es útil en estos pacientes (Remick *et al.*, 1990). El promedio de vida de los pacientes con VIH/SIDA y linfoma es de cua-

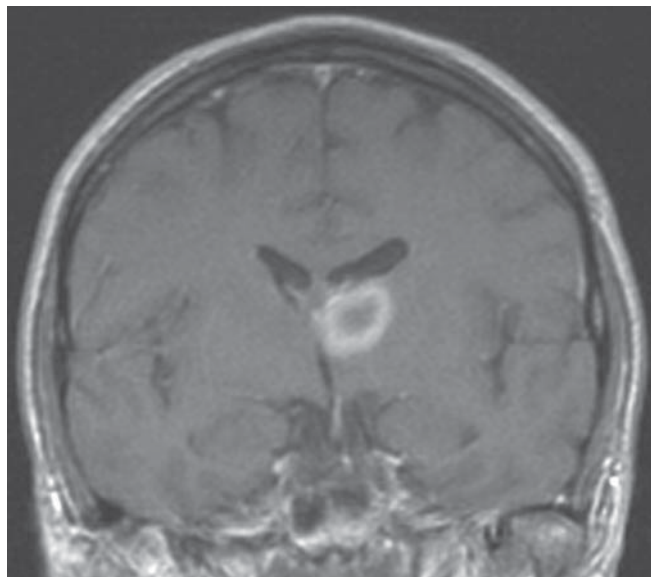


Figura 11-3. Resonancia magnética con técnica T1 y gadolinio en un paciente con linfoma primario del sistema nervioso central. Nótese la presencia de una masa con captación anular del medio paramagnético y edema en los núcleos de la base en el lado izquierdo.

tro meses (Remick *et al.*, 1990) y la muerte en la mayoría de los casos se debe a una infección oportunista concomitante.

Enfermedad cerebrovascular

El paciente con VIH/SIDA puede presentar enfermedad cerebrovascular de origen isquémico o hemorrágico debido a múltiples causas (cuadro 11-5). Aunque se estima que 8% de las personas infectadas por VIH tiene esta complicación (Berger *et al.*, 1990), estudios anatomopatológicos han demostrado que la incidencia de esta complicación puede ser tan alta como de 19% (Berger *et al.*, 1987b). Debe recordarse que con cierta frecuencia estos pacientes presentan enfermedades cardiacas tales como la endocarditis trombótica no bacteriana (marántica), las cuales aumentan el riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico de origen embólico. En el diagnóstico diferencial del paciente con VIH/SIDA y enfermedad cerebrovascular debe considerarse a la sífilis meningovascular y, en algunos casos, la vasculitis secundaria a la infección por VIH (Mizusawa *et al.*, 1988).

Lesiones cerebrales sin efecto de masa

Las causas más comunes de lesiones cerebrales sin efecto de masa en pacientes con VIH/SIDA son la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la encefalopatía por VIH y la encefalitis por CMV. De todas estas enfermedades, sólo la leucoencefalopatía multifocal progresiva se presenta con déficit focales. Para el estudio de estos pacientes, la resonancia magnética es el método diagnóstico de elección, debido a su gran sensibilidad y a su capacidad para identificar alteraciones de la sustancia blanca.

Cuadro 11-5. Causas de enfermedad cerebrovascular en el paciente con infección por VIH

Enfermedad cerebrovascular isquémica

- Embólica
 - Enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca)
 - Endocarditis no bacteriana (endocarditis marántica)
 - Endocarditis bacteriana
 - Otras
- Trombótica
 - Vasculitis asociadas al VIH
 - Infecciones no relacionadas con el VIH
 - Herpes zóster
 - T. pallidum*
 - Aspergillus*
- Otras
 - Trastornos hematológicos
 - Anticoagulante lúpico
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Síndrome de hiperviscosidad
 - Trombosis venosa profunda con caquexia y desnutrición

Hemorragia intracerebral

- Trombocitopenia autoinmunitaria
- Hemorragia inducida por fármacos
- Coagulación intravascular diseminada
- Otras
 - Neoplasia intracraneal
 - Vasculitis
 - Rotura de aneurisma micótico

(Berger *et al.*, 1990).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es el resultado de la infección por el virus JC (siglas que provienen del primer paciente diagnosticado con esta enfermedad), el cual es un parvovirus. Antes de la pandemia del SIDA, era una enfermedad muy rara, diagnosticada solamente en pacientes con una intensa inmunosupresión asociada con enfermedades linfoproliferativas (Hallervorden, 1930; Astrom *et al.*, 1958; Cavanaugh *et al.*, 1959). Se estima que cerca de 2 a 3% de los pacientes con SIDA desarrollan LMP (Berger *et al.*, 1987b; Kure *et al.*, 1991) y que en 25% de ellos esta enfermedad es indicativa de inmunosupresión grave. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son monoparesia o hemiparesia, deterioro del nivel de conciencia, ceguera, problemas del lenguaje y cefalea (Berger *et al.*, 1998b). La TAC de cerebro puede ser normal o mostrar áreas hipodensas que no captan el medio de contraste, sin efecto de masa, en su mayoría localizadas en el *centrum semiovale*, en la región parieto-occipital y en el cerebelo (figura 11-4; Berger *et al.*, 1987b). Los estudios de resonancia magnética (técnica de T2-eco) son muy sensibles para el diagnóstico de estas lesiones (Whiteman *et al.*, 1993). No obstante, alrededor de 8 a 9% de estas lesiones pueden presentar una captación leve del medio de contraste (Whiteman *et al.*, 1993; Berger *et al.*, 1998b). En la mayor parte de los casos, el LCR es normal, aunque puede haber un aumento leve de la concentración de proteína, la presencia de la proteí-

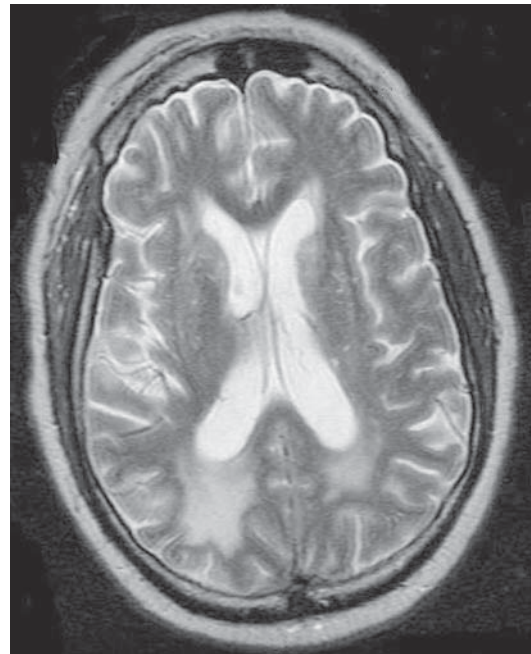
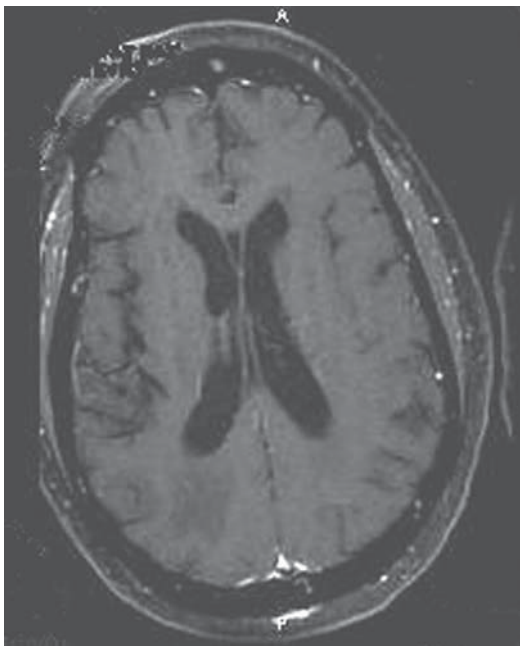


Figura 11-4. Resonancia magnética con técnicas T1 y T2 en un paciente con diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Nótese la presencia de áreas hipotensas en T1 e hiperintensas en T2 asimétricas y localizadas en la sustancia blanca de los lóbulos occipitales.

na básica de mielina, un aumento del índice de IgG y leucocitosis (9 a 25 células mononucleares/mm³) (Berger *et al.*, 1987b). La presencia de hipertensión intracraneal y pleocitosis marcada no es característica en el paciente con LMP. El diagnóstico y confirmación de LMP requiere de una biopsia cerebral o una PCR para el virus JC en el LCR (Matsiota-Bernard *et al.*, 1997) que debe estar asociado con el cuadro clínico y los estudios de imágenes diagnósticas descritas antes. Entre los hallazgos más comunes en los estudios anatomopatológicos se encuentran áreas de desmielinización, y la presencia de astrocitos gigantes pleomórficos y con núcleos hiper Cromáticos, y oligodendrocitos con núcleos grandes, cuerpos de inclusión y tinción anormal con hematoxilina. La presencia del virus JC puede demostrarse con estudios de microscopía electrónica o hibridación *in situ*. El promedio de vida de estos pacientes es 3 a 6 meses (Berger *et al.*, 1987b; Berger *et al.*, 1998b).

En 7 a 9% de los pacientes es posible observar una supervivencia prolongada con resolución de los síntomas neurológicos (Berger *et al.*, 1998b). Análisis de estos casos han permitido identificar los siguientes factores como predictores de supervivencia prolongada en el paciente con SIDA y LMP: bajos títulos del virus JC en LCR (medidos por PCR cuantitativa), LMP como primer síntoma del SIDA, presencia de lesiones con hipercaptación del medio de contraste en los estudios neurorradiológicos, y niveles altos de linfocitos CD4 (Clifford *et al.*, 1999; Berger *et al.*, 1998a). Se ha informado que el uso de TARGA aumenta la supervivencia de los pacientes con LMP e infección por VIH, en particular en quienes reciben este tratamiento por primera vez (Antinori *et al.*, 2001). No obstante, debe recordarse que este efecto de el TARGA no se ha observado universalmente (Wye *et al.*, 2004). El tratamiento antirretroviral afecta la supervivencia por medio de la restauración del sistema inmunitario, mas no debido a un efecto directo sobre el virus JC. En el paciente con síndrome de inmunorreconstitución inflamatoria (SIRI) se pueden observar empeoramiento de los síntomas y la aparición de lesiones nuevas, todo lo cual se relaciona con un aumento significativo en la mortalidad (Cinque *et al.*, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; Gray *et al.*, 2005). El uso de arabinósido de citosina (Hall *et al.*, 1998), interferón α (Geschwind *et al.*, 2001) o cidofovira (Marra *et al.*, 2002) no tiene un efecto en la supervivencia de estos pacientes. Debido a que el virus JC podría utilizar los receptores de serotonina 5HT_{2a} para entrar al sistema nervioso central (Elphick *et al.*, 2004), en la actualidad, se estudia el uso de bloqueadores de receptores de serotonina para el tratamiento de estos pacientes.

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

Las enfermedades de la médula espinal en el paciente con VIH se clasifican en mielopatías con efecto y sin

efecto de masa. El linfoma es la entidad con efecto de masa que con mayor frecuencia afecta la médula espinal. Las formas de presentación más usuales del linfoma de la médula espinal son: 1) lesiones intramedulares; 2) linfomatosis meníngea; 3) lesiones epidurales con efecto de masa; 4) metástasis óseas; y 5) combinación de las anteriores. Otras causas de lesiones con efecto de masa son los tumores no linfomatosos epidurales e intramedulares, y los abscesos epidurales, los cuales muy a menudo son ocasionados por *Staphylococcus aureus* en personas con antecedente de uso de drogas intravenosas. La causa más frecuente de mielopatía sin efecto de masa es la mielopatía vacuolar. Otras infecciones que pueden causar mielopatía en el paciente con VIH son el CMV, el herpes simple tipo 2, el herpes zóster, el virus humano lipotrópico tipo 1 [HTLV-I], las micobacterias, y el *Treponema pallidum*. Por último, otras causas probables que originan mielopatía en estos pacientes son la enfermedad vascular, los tumores intramedulares y epidurales, y las enfermedades desmielinizantes (cuadro 11-6).

Cuadro 11-6. Enfermedades de la médula espinal asociadas con la infección por el VIH

Infecciones	
Virus	
VIH	Mielopatía progresiva crónica Mielopatía aguda transitoria Mielopatía de brotes y recaídas Mioclono espinal
Citomegalovirus	
Herpes simple tipos 1 y 2	
Varicela zóster	
HTLV-I	
HTLV-II ¹	
Adenovirus ¹	
Sarampión	
Bacteria	
Absceso epidural	
<i>M. tuberculosis</i>	
Infecciones mixtas	
Meningomielitis sifilítica	
Hongos	
<i>Nocardia</i>	
<i>Cryptococcus</i>	
Otros	
Parásitos	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Schistosoma</i>	
Otros	
Neoplasias	
Linfoma primario del CNS	
Linfomas metastáticos	
Astrocitoma/glioma	
Plasmocitoma	
Vascular	
Vasculitis necrosante	
Coagulación intravascular diseminada	
Tóxica/metabólica	
Deficiencia de vitamina B ₁₂	

¹ Posibles agentes causales. (Berger, 1993).

Mielopatía asociada al VIH

La mielopatía vacuolar es la causa más común de mielopatía en pacientes con SIDA. En estudios de anatomopatología se ha observado que se presenta en alrededor de 20% de los pacientes que mueren por SIDA (Rosenhall *et al.*, 1989). Su diagnóstico, al igual que el de la encefalopatía por VIH, es de exclusión. Por lo general, el inicio de los síntomas es lento y se caracteriza por debilidad en los miembros inferiores, alteración de la ambulación, parestesias, sensación vaga de incomodidad, e incontinencias urinaria y fecal. De manera semejante a la encefalopatía por VIH, la mielopatía asociada a la infección por VIH se produce en el escenario de inmunosupresión intensa. Con frecuencia, los síntomas se atribuyen erróneamente a otras enfermedades, pero en el estudio neurológico se encuentran espasticidad parapariética, hiperreflexia (salvo que el paciente tenga neuropatía grave concomitante), marcha atáxica y alteración de la sensación con pérdida del sentido de la posición y vibración. Los síntomas pueden ser asimétricos y, en ocasiones, se detecta un nivel muy leve de déficit sensitivo en la espalda. Aunque la mielopatía por VIH no se visualiza bien en los estudios de resonancia magnética, en algunas ocasiones es posible observar atrofia y aumento en la señal en las imágenes por T2.

Los estudios de anatomía patológica de la médula espinal suelen ser normales. En contraste, los análisis de anatomía microscópica demuestran pérdida de la mielina y degeneración esponjiforme con preservación axonal, sobre todo de las columnas dorsales y laterales (Goldstick *et al.*, 1985; Petito *et al.*, 1985). Aunque en un número importante de casos se encuentran células multinucleadas de Landen asociadas al VIH y nódulos microgliales, la especificidad de estos hallazgos no se desconoce. Con base en lo anterior se ha propuesto como causa a un trastorno metabólico similar a la deficiencia de vitamina B₁₂ (Di Rocco *et al.*, 2002). No existe ningún tratamiento efectivo para la mielopatía vacuolar asociada al VIH. La administración de dosis altas de L-metionina no han mostrado efectividad (Di Rocco *et al.*, 2004). Otras enfermedades de la médula espinal relacionadas con la infección por VIH son la mielopatía aguda que se presenta en el momento de la infección primaria (Petito *et al.*, 1985), el mioclono espinal (Berger *et al.*, 1986) y la mielopatía remitente y de recaídas que puede ocurrir en asociación con la neuritis óptica (Berger *et al.*, 1989a; Berger *et al.*, 1992c).

Mielopatía asociada a HTLV-1

La infección por HTLV-1 es frecuente en pacientes con VIH. Este virus es transmitido de la misma manera que el VIH, y la coinfección con ambos virus está asociada con el desarrollo de mielopatía por HTLV-1 (McArthur *et al.*, 1990; Berger *et al.*, 1991b; Rosenblum *et al.*, 1992). También hay informes de coinfección con VIH y HTLV-2 (Berger *et al.*, 1991a). Desde el punto de vista clínico, esta entidad es indistinguible de la mielopatía asociada a la infección por VIH.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

La infección por el VIH a menudo coexiste con otras causas conocidas de neuropatía (cuadro 11-7). En este punto debe tenerse en cuenta que aunque el papel del VIH en la génesis de la neuropatía no se conoce, otros factores concomitantes tales como las infecciones, los trastornos metabólicos y los efectos secundarios al uso de medicamentos antirretrovirales también pueden ser la causa de esta complicación neurológica. Se estima que cerca de 50% de los pacientes con infección avanzada por VIH tienen evidencia clínica de neuropatía periférica. La neuropatía asociada con la infección por VIH se puede clasificar en tres grupos: 1) neuropatía periférica simétrica distal, 2) neuropatía inflamatoria desmielinizante, y 3) mononeuritis múltiple.

Neuropatía periférica simétrica distal

La neuropatía más común en el paciente con VIH/SIDA es la simétrica distal sensorimotora que se desarrolla en etapas avanzadas de la enfermedad. Los pacientes presentan disestesias graves muy limitantes y adormecimiento de los pies. Además, es frecuente encontrar debilidad leve y arreflexia o hiporreflexia. Aunque en menor intensidad, la vibración y la propiocepción también se encuentran afectadas. En los estudios de conducción nerviosa suelen encontrarse signos de neuropatía axonal, pero también pueden observarse hallazgos que sugieren neuropatía desmielinizante. En la biopsia del nervio periférico

Cuadro 11-7. Enfermedades del nervio periférico y raíz dorsal asociadas con la infección por VIH

Mediada presuntamente por VIH

- Neuropatía predominantemente sensitiva
- Neuropatía sensitiva y motora
- Neuropatía autonómica

Mediada inmunitariamente

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré)
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica
- Mononeuritis múltiple
- Radiculopatía atáxica dorsal

Infecciones

- Polirradiculomielopatía por CMV
- Radiculitis por herpes zóster
- Polirradiculopatía por sífilis
- M. avium-intracellulare*

Nutricional

- Deficiencia de vitamina B₁₂
- Deficiencia de folato
- Otras deficiencias nutricionales

Neuropatías tóxicas

- Didesoxiinosina (ddl)
- Didesoxicitosina (ddC)
- Estavudina (d4T)
- Foscarnet
- Isoniazida

co hay inflamación perivascular epineural y endoneural con degeneración axonal, y áreas de desmielinización (Lipkin *et al.*, 1985). La administración de carbamazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, antidepresivos tricíclicos, mexitilina, y capsaicina tópica es útil para el tratamiento sintomático de estos pacientes. Además, el uso de TARGA, lamotrigina y del factor recombinante de crecimiento nervioso también han demostrado ser de beneficio para el alivio de los síntomas (Martin *et al.*, 2000; McArthur *et al.*, 2000).

Síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica

Estas dos entidades también se observan en el paciente con infección por VIH (Cornblath *et al.*, 1987; Simpson, 1992). En estos casos, los estudios de conducción nerviosa muestran una neuropatía de tipo desmielinizante, y el estudio de LCR revela alteraciones variables de la proteínaorraquia (generalmente no mayor a 200 mg/dL) con una pleocitosis mononuclear (no mayor a 50 células/mm³). En algunos casos no se detectan células en el LCR. Ésta es una de las características típicas de la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda en pacientes con VIH, la cual no presenta la disociación albuminocitológica característica del individuo con síndrome de Guillain-Barré. La transfusión con plasma ha demostrado ser de beneficio en pacientes con polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica (Cornblath *et al.*, 1987). Además de lo anterior, dosis altas de IgG también pueden proporcionar resultados excelentes en estos pacientes.

Mononeuritis múltiple

La mononeuritis múltiple es una entidad que afecta los nervios craneales y periféricos; en ocasiones, puede observarse en el paciente con infección por VIH. (Simpson, 1992). Esta alteración se ha atribuido a la presencia de complejos inmunitarios con inducción de vasculitis necrosante de los nervios afectados. Otras causas de este tipo de neuropatía son el herpes zóster, el citomegalovirus, y la inflamación linfomatosa de las raíces dorsales nerviosas.

Polirradiculomielopatía por CMV

Ésta tiene una presentación grave (Eidelberg *et al.*, 1986; Miller *et al.*, 1990) caracterizada por debilidad de las extremidades inferiores y parestesias sacras, seguidas rápidamente por paraparesia progresiva, arreflexia y disfunción de los esfínteres. Esta enfermedad rara vez se presenta como manifestación inicial de la infección por VIH, siendo más común en estados avanzados de la enfermedad (Mahieux *et al.*, 1989). Un dato clave para el diagnóstico de la polirradiculopatía por CMV es la presencia de leucocitosis de predominio polimorfonuclear en el LCR (Miller *et al.*, 1990). En raras ocasiones, también es posible observar células citomegálicas en el LCR (Miller *et al.*, 1990). Se piensa que la neuropatía dolorosa es ocasionada por inflamación ganglionar de la raíz

dorsal inducida por el CMV. A veces, este proceso resulta en un cuadro clínico similar al observado en pacientes con el síndrome de Guillain-Barré (Moskowitz *et al.*, 1984). Aunque el ganciclovir y el foscarnet son efectivos para el tratamiento de las infecciones por CMV, su utilidad para tratar al paciente con VIH y CMV es anecdótica.

MIOPATÍA

La enfermedad del músculo esquelético asociada a la infección por VIH se clasifica en cuatro grupos: a) miopatía asociada con el VIH; b) complicaciones musculares debidas a antirretrovirales y otros tratamientos; c) infecciones oportunistas e infiltraciones tumorales; y d) rabdomiólisis (Authier *et al.*, 2005). Desde la introducción de los TARGA, la prevalencia de estos problemas parece haber declinado. (Authier *et al.*, 2005)

Miopatía asociada con VIH

Entre las miopatías que han sido reconocidas en asociación con la infección por VIH se encuentra la polimiositis, la cual es difícil de distinguir clínicamente de la polimiositis idiopática. Este trastorno se caracteriza por debilidad muscular proximal, mialgias, fatiga excesiva y aumento del nivel sérico de la creatinina cinasa (CK, del inglés *creatinine kinase*) (Dalakas *et al.*, 1986; Dalakas *et al.*, 1990). En el estudio neurológico de estos pacientes es frecuente encontrar pérdida de peso y de la masa muscular, en particular en la región glútea. Los resultados de los estudios de electromiografía son similares a los descritos en el paciente con polimiositis idiopática. La biopsia muscular muestra proliferación del tejido fibroso, áreas de necrosis y la presencia de fagocitos en la fibra muscular, así como infiltrado inflamatorio intenso (Dalakas *et al.*, 1986). El tratamiento de la polimiositis asociada con la infección por VIH es el mismo que en pacientes sin esta infección, incluyendo corticoesteroides y otros inmunosupresores (Johnson *et al.*, 2003). Otras formas de miopatía que pueden encontrarse en el paciente con VIH son la miositis de cuerpos de inclusión, la miopatía nemalínica y el síndrome de infiltración difusa de linfocitos (Authier *et al.*, 2005).

Miopatía asociada con el uso de fármacos

La miopatía asociada al tratamiento con zidovudina por lo general se observa en personas que han recibido dosis altas de este medicamento por más de seis meses, y se caracteriza por pérdida de la masa muscular y debilidad muscular proximal (Bessen *et al.*, 1988). Se piensa que el efecto de la administración acumulativa de zidovudina resulta en depleción mitocondrial, quizá por la inhibición de la γ -DNA polimerasa, la cual es importante para la replicación del DNA mitocondrial (Arnaudo *et al.*, 1991). Algunos investigadores han propuesto que la polimiositis asociada a la infección por VIH es un factor que predispone al desarrollo de miopatía relacionada con la zidovu-

dina (Dalakas *et al.*, 1990). Otros fármacos comúnmente utilizados en el paciente con infección por VIH que pueden producir miopatías son las estatinas, el tenofovir (Parsonage *et al.*, 2005) y el trimetoprim-sulfametoxazol (Walker *et al.*, 2006).

El síndrome de debilidad neuromuscular relacionada con la infección por VIH y el uso de tratamiento antirretroviral, en especial el d4T (estavudina), se caracteriza por debilidad y aumento del ácido láctico (Simpson *et al.*, 2004), además de esteatosis hepática y pancreatitis. La biopsia muscular muestra inflamación y alteración de la estructura mitocondrial (Simpson *et al.*, 2004). Se puede

observar una acumulación de lípidos en el hígado que es parecida a la encontrada en el síndrome de Reye (Authier *et al.*, 2005). Este síndrome se ha atribuido a la depleción de DNA mitocondrial y a la disfunción de la fosforilación oxidativa debida a la inhibición de la polimerasa γ -DNA por medio de nucleótidos análogos (Cote *et al.*, 2002). Según la serie de casos más extensa informada hasta el momento, la mortalidad es de 20% (Simpson *et al.*, 2004). La falta de estudios prospectivos hace imposible dar recomendaciones terapéuticas para esta entidad. No obstante, los antirretrovirales deben suspenderse y la acidosis láctica debe tratarse agresivamente.

REFERENCIAS

- Anders K, Steinsapir KD, Iverson DJ *et al.*: Neuropathologic findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Neuropathol* 1986;5:1-20.
- Antinori A, Ammassari A, Giancola ML *et al.*: Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirology* 2001;7:323-328.
- Antinori A, Ammassari A, De Luca A *et al.*: Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687-694.
- Appleman ME, Marshall DW, Brey RL *et al.*: Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988;158:193-199.
- Arendt G, Hefter H, Hoernberg V *et al.*: Early abnormalities of cognitive event-related potentials in HIV-infected patients without clinically evident CNS deficits. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;41(suppl):370-380.
- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S *et al.*: Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991;337:508-510.
- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
- Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK: Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve* 2005;32:247-260.
- Bach M, Skarulis G: Acute toxoplasmic meningitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;25:1482-1483.
- Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR: Immunologic recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:280-287.
- Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH *et al.*: Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990;73:206-211.
- Beckett A, Summergrad P, Manschreck T *et al.*: Symptomatic HIV infection of the CNS in a patient without clinical evidence of immune deficiency. *Am J Psychiatry* 1987;144:1342-1344.
- Berenguer J, Moreno S, Laguna F *et al.*: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:668-672.
- Berger J: Diagnosing neurosyphilis: the value of the cerebrospinal fluid VDRL or lack thereof. *Clin Neuro Ophthalmol* 1989b;9:234.
- Berger J, Nath A: HIV dementia and the basal ganglia. *Intervirology* 1997;40:122-131.
- Berger J, Raffanti S, Svenningsson A *et al.*: The role of HTLV in HIV-1 neurological disease. *Neurology* 1991b;41:197.
- Berger J, Levy R, Flomenhoft D, Dobbs M: Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998a;44:341-349.
- Berger J, Pall L, Lanska D, Whiteman M: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirology* 1998b;4:59-68.
- Berger JR: Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. A prospective study. *Arch Neurol* 1991c;48:700-702.
- Berger JR: Spinal cord syphilis associated with human immunodeficiency virus infection: a treatable myelopathy. *Am J Med* 1991a;92:101-103.
- Berger JR, Bender A, Resnick L, Perlmutter D: Spinal myoclonus associated with HTLV III/LAV infection. *Arch Neurol* 1986;43:1203-1204.
- Berger JR, Flaster M, Schatz N *et al.*: Cranial neuropathy heralding otherwise occult AIDS related large cell lymphoma. *J Clin Neuro Ophthalmol*, 1993;13:113.
- Berger JR, Levy RM: The neurological complications of human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am*, 1993;77:1.
- Berger JR, Moskowitz L, Fischl M *et al.*: Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1987a;80:683-686.
- Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 1987b;107:78-87.
- Berger JR, Harris JO, Gregorios J *et al.*: Cerebrovascular disease in AIDS: a case-control study. *Aids* 1990;4:239-244.
- Berger JR, Portegies P: The neurological complications of human immunodeficiency virus infection. En: Weiner WJ, Goetz CG (eds): *Neurology for the Non neurologist*. 3rd Ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1993:376.

- Berger JR, Svenningsson A, Raffanti S *et al.*: Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with HIV-1 and HTLV-II. *Neurology* 1991a;41:85-87.
- Berger JR, Sheremata WA, Resnick L *et al.*: Multiple sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1989a;39:324-329.
- Berger JR, Waskin H, Pall L *et al.*: Syphilitic cerebral gumma with HIV infection. *Neurology* 1992b;42:1282-1287.
- Berger JR, Tornatore C, Major EO *et al.*: Relapsing and remitting human immunodeficiency virus-associated leukoencephalomyelopathy. *Ann Neurol* 1992c;31:34-38.
- Berry CD, Hooton TM, Collier AC *et al.*: Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 316:1587-1589.
- Bessen LJ, Greene JB, Louie E *et al.*: Severe polymyositis-like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC [letter]. *N Engl J Med* 1988;318:708.
- Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB *et al.*: Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1986;105:210-213.
- Bouwman F, Skolasky R, Hes D *et al.*: Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-1820.
- Bredesen D, Messing R: Neurological syndromes heralding the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1983; 14:141.
- Brew BJ, Rosenblum M, Price RW: AIDS dementia complex and primary HIV brain infection. *J Neuroimmunol* 1988; 20:133-140.
- Britton CB, Miller JR: Neurologic complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurol Clin* 1984; 2:315-339.
- Buffett R, Agut H, Chieze F *et al.*: Virological markers in the cerebrospinal fluid from HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1991;5:1419.
- Bursztyjn EM, Lee BC, Bauman J: CT of acquired immunodeficiency syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984;5:711-714.
- Carne CA, Tedder RS, Smith A *et al.*: Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 1985;2:1206-1208.
- Castagna A, Cinque P, d'Amico A *et al.*: Evaluation of contrast-enhancing brain lesions in AIDS patients by means of Epstein-Barr virus detection in cerebrospinal fluid and 201thallium single photon emission tomography [letter]. *Aids* 1997;11:1522-1523.
- Cavanaugh J, Greenbaum D, Marshall A *et al.*: Cerebral demyelination associated with disorders of the reticuloendothelial system. *Lancet* 1959;2:524-529.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention; Epidemiology of HIV/AIDS--United States, 1981-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:589-592.
- Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP *et al.*: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:570-574.
- Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M *et al.*: Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia [In Process Citation]. *Neurology* 1999;53:782-289.
- Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE *et al.*: Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004773, 2005.
- Chermann JC: HIV-associated diseases: acute and regressive encephalopathy in a seropositive man. *Res Virol* 1990;141:137.
- Chung WM, Pien FD, Grekin JL: Syphilis: a cause of fever of unknown origin. *Cutis* 1983;31:537-540.
- Cingolani A, De Luca A, Ammassari A *et al.*: PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol* 1996;45:472-476.
- Cinque P, Pierotti C, Vigano MG, Bestetti A, Fausti C, Bertelli D, Lazzarin A: The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirology* 2001;7:358-363.
- Clifford D, Yiannoutsos C, Glicksman M *et al.*: HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy [see comments]. *Neurology* 1999; 52:623-625.
- Cohen RA, Boland R, Paul R *et al.*: Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *Aids* 2001;15:341-345.
- Control CFD: Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987;106:204.
- Cooper DA, Gold J, Maclean P *et al.*: Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-540.
- Cornblath DR, McArthur JC *et al.*: Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987; 21:32-40.
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ *et al.*: Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;346:811-820.
- Cuadrado LM, Guerrero A, García Asenjo JA *et al.*: Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:109-111.
- Currie J, Benson E, Ramsden B *et al.*: Eye movement abnormalities as a predictor of the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex [see comments]. *Arch Neurol* 1988;45:949-953.
- Cysique LA, Maruff P, Brew BJ: Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirology* 2004;10:350-357.
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL: Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *Jama* 1986;256: 2381-2383.
- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH *et al.*: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy [see comments]. *N Engl J Med* 1990;322:1098-1105.
- Day JJ, Grant I, Atkinson JH *et al.*: Incidence of AIDS dementia in a two-year follow-up of AIDS and ARC patients on an initial phase II AZT placebo-controlled study: San Diego cohort. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4: 15-20.
- de la Monte SM, Ho DD, Schooley RT *et al.*: Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 1987;37:562-569.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ: Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133:447-454.
- Di Rocco A, Bottiglieri T, Werner P, Geraci A, Simpson D, Godbold J, Morgello S: Abnormal cobalamin-dependent transmethylation in AIDS-associated myelopathy. *Neurology* 2002;58:730-735.

- Di Rocco A, Werner P, Bottiglieri T et al.:** Treatment of AIDS-associated myelopathy with L-methionine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2004;63:1270-1275.
- Diamond RD, Bennett JE:** Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 1974;80:176-181.
- Doll DC, Yarbro JW, Phillips K, Klott C:** Mycobacterial spinal cord abscess with an ascending polyneuropathy [letter] [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1987;106(5):784]. *Ann Intern Med* 1987;106:333-334.
- Dore G, Correll P, Li Y et al.:** Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-1253.
- Drew WL:** Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;158:449-456.
- Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H et al.:** Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986;36:912-916.
- Ellis R, Hsia K, Spector S et al.:** Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. *HIV Neurobehavioral Research Center Group* [see comments]. *Ann Neurol* 1997;42:679-688.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA et al.:** The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-1383.
- Epstein LG, Goudsmit J, Paul DA et al.:** Expression of human immunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy. *Ann Neurol* 1987;21:397-401.
- Everall IP, Luthert PJ, Lantos PL:** Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection [see comments]. *Lancet* 1991;337:1119-1121.
- Farkash AE, Maccabee PJ, Sher JH et al.:** CNS toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: a clinical-pathological-radiological review of 12 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:744-748.
- Fernández-Guerrero ML, Miranda C, Cenjor C et al.:** The treatment of neurosyphilis in patients with HIV infection [letter]. *Jama* 1988;259:1495-1496.
- Finamor LP, Muccioli C, Martins MC et al.:** Ocular and central nervous system paracoccidiodomycosis in a pregnant woman with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134:456-459.
- Friedman DI, Feldon SE:** Eye movements in acquired immunodeficiency syndrome [letter; comment]. *Arch Neurol* 1989;46:841.
- Fuller G, Guiloff R, Scaravilli F et al.:** Combined HIV-CMV encephalitis presenting with brainstem signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:975.
- Gal AA, Evans S, Meyer PR:** The clinical laboratory evaluation of cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;7:249-254.
- Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS et al.:** The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol* 2001;7:353-357.
- Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P et al.:** Neuroactive antiretroviral drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:332-337.
- Giberson TP, Kalyan-Raman K:** Cryptococcal meningitis: initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Emerg Med* 1987;16:802-804.
- Glass J, Wesselingh S, Selnes O, McArthur J:** Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia [see comments]. *Neurology* 1993;43:2230-2237.
- Goldstick L, Mandybur TL, Bode R:** Spinal cord degeneration in AIDS. *Neurology* 1985;35:103-106.
- Gotswami K, Kaye S, Miller R, et al.:** Intrathecal IgG synthesis and specificity of oligoclonal IgG in patients infected with HIV-1 do not correlate with CNS disease. *J Med Virol* 1991;33:397.
- Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA et al.:** Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 1986;2:177-180.
- Gray F, Gherardi R, Scaravilli F:** The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review. *Brain* 1988;111:245-266.
- Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, Mikol J, Moulignier A, Scaravilli F:** Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl 3):16-22.
- Gullotta F, Kuchelmeister K, Masini T et al.:** Zur Morphologie der HIV-Encephalopathies. *Zentralbl allg Pathol* 1989;135:5.
- Hall C, Dafni U, Simpson D et al.:** Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 243 Team* [see comments]. *N Engl J Med* 1998;338:1345-1351.
- Hallervorden J:** Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. En: Bumke O (ed.) *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1930:1063-1107.
- Harris JO, Márquez J et al.:** Listeria brain abscess in the acquired immunodeficiency syndrome [letter]. *Arch Neurol* 1989;46:250.
- Haverkos HW:** Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE Study Group. *Am J Med* 1987;82:907-914.
- Ho DD, Sarngadharan MG et al.:** Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann Intern Med* 1985;103:880-883.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H et al.:** Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-1144.
- Hollander H, Stringari S:** Human immunodeficiency virus-associated meningitis. Clinical course and correlations. *Am J Med* 1987;83:813-816.
- Hollweg M, Riedel RR, Goebel FD et al.:** Remarkable improvement of neuropsychiatric symptoms in HIV-infected patients after AZT therapy. *Klin Wochenschr* 1991;69:409-412.
- Holtom PD, Larsen RA, Leal ME, Leedom JM:** Prevalence of neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients with latent syphilis [see comments]. *Am J Med* 1992;93:9-12.
- Holtzman DM, Kaku DA, So YT:** New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med* 1989;87:173-177.
- Janssen R, Cornblath D, Epstein L et al.:** Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:778.
- Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C et al.:** Acquired immunodeficiency syndrome. Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol* 1988;45:731-736.

- Johns DR, Tierney M, Felsenstein D:** Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987;316:1569-1572.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S et al.:** Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003;49:172-178.
- Kalayjian RC, Cohen ML, Bonomo RA, Flanigan TP:** Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS. A syndrome with distinct clinical and pathologic features. *Baltimore: Medicine* 1993;72:67-77.
- Kales CP, Holzman RS:** Listeriosis in patients with HIV infection: clinical manifestations and response to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:139-143.
- Kato T, Hirano A, Llena JF et al.:** Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. *Acta Neuropathol* 1987;73:287-294.
- Katz DA, Berger JR:** Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome [see comments]. *Arch Neurol* 1989;46:895-898.
- Katz DA, Berger JR, Duncan RC:** Neurosyphilis. A comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus [published erratum appears in *Arch Neurol* 1993;50(6):614]. *Arch Neurol* 1993;50:243-249.
- Kelly WM, Brant-Zawadzki M:** Acquired immunodeficiency syndrome: neuroradiologic findings. *Radiology* 1983;149:485-491.
- Kleihues P, Leib SL, Strittmatter C et al.:** HIV encephalopathy: incidence, definition and pathogenesis. Results of a Swiss collaborative study. *Acta Pathol Jpn* 1991;41:197-205.
- Koepper S, Gruenwald T, Ruf B et al.:** Aerosolized pentamidine versus fansidar in the primary and secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. En: *Seventh International Conference on AIDS*. Florence, Italy. 1991.
- Koppel BS, Wormser GP, Tuchman AJ et al.:** Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol Scand* 1985;71:337-353.
- Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M et al.:** Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:533-538.
- Kure K, Llena JF, Lyman WD et al.:** Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system: an autopsy study of 268 adult, pediatric, and fetal brains. *Hum Pathol* 1991;22:700-710.
- Lages-Silva E, Ramirez LE, Silva-Vergara ML et al.:** Chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis, follow-up, and genetic characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Clin Infect Dis* 2002;34:118-123.
- Lancet:** Cryptococcosis and AIDS (editorial *The Lancet*). *Lancet Infect Dis* 1988;1:1434-1436.
- Lanska MJ, Lanska DJ, Schmidley JW:** Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. *Neurology* 1988;38:1297-1301.
- Larsen RA, Bozzette S, McCutchan JA et al.:** Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. California Collaborative Treatment Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1989;111:125-128.
- Levine AM:** Epidemiology, clinical characteristics, and management of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:331-342.
- Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS et al.:** CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980;45:545-552.
- Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML:** Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62:475-495.
- Levy RM, Rosenbloom S, Perrett LV:** Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:977-983.
- Levy RM, Janssen RS, Bush TJ et al.:** Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:31-40.
- Lipkin WI, Parry G, Kiprov D et al.:** Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* 1985;35:1479-1483.
- Livramento JA, Machado LR, Spina-Franca A:** Cerebrospinal fluid abnormalities in 170 cases of AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:326-331.
- Luft BJ, Remington JS:** Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.
- Luft BJ, Brooks RG, Conley FK et al.:** Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Jama* 1984;252:913-917.
- MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD et al.:** Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991;338:969-973.
- Mahieux F, Gray F, Fenelon G et al.:** Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:270-274.
- Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al.:** A pilot study of zidovudine for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Aids* 2002;16:1791-1797.
- Martin C, Sonnerborg A, Solders G et al.:** Improved sensory function in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:2120-2127.
- Masdeu JC, Small CB, Weiss L et al.:** Multifocal cytomegalovirus encephalitis in AIDS. *Ann Neurol* 1988;23:97-99.
- Matsiota-Bernard P, De Truchis P, Gray F et al.:** JC virus detection in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy and monitoring of the antiviral treatment by a PCR method. *J Med Microbiol* 1997;46:256-259.
- McArthur J, Yiannoutsos C, Simpson D et al.:** A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology* 2000;54:1080-1088.
- McArthur J, McClernon D, Cronin M et al.:** Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain [see comments]. *Ann Neurol* 1997;42:689-698.
- McArthur JC, Griffin JW, Cornblath DR et al.:** Steroid-responsive myeloneuropathy in a man dually infected with HIV-1 and HTLV-I. *Neurology* 1990;40:938-944.
- Merrill PT, Paige GD, Abrams RA et al.:** Ocular motor abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1991;30:130-138.
- Micozzi MS, Wetli CV:** Intravenous amphetamine abuse, primary cerebral mucormycosis, and acquired immunodeficiency. *J Forensic Sci* 1985;30:504-510.
- Miller RG, Storey JR, Greco CM:** Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 1990;40:569-574.
- Mizusawa H, Hirano A, Llena J, Shintaki M:** Cerebrovascular lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *ACTA Neuropathol (Berl)* 1988;76:451-457.

- Molyneux E:** Bacterial infections in children with HIV/AIDS. *Trop Doct* 2004;34:195-198.
- Moskowitz LB, Gregorios JB, Hensley GT et al.:** Cytomegalovirus. Induced demyelination associated with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:873-877.
- Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE:** Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-881.
- Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC:** Movement disorders and AIDS. *Neurology* 1987;37:37-41.
- Navia B, Jordan B, Price R:** The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986c;19:517.
- Navia B, Cho E, Petitto C, Price R:** The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986b;19:525.
- Navia BA, Petitto CK, Gold JW et al.:** Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 1986a;19:224-238.
- Nguyen N, Rimmer S, Katz B:** Slowed saccades in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Ophthalmol* 1989; 107:356.
- Nielsen SL, Petitto CK, Urmacher CD, Posner JB:** Subacute encephalitis in acquired immune deficiency syndrome: a postmortem study. *Am J Clin Pathol* 1984;82:678-682.
- Norman SE, Chediak AD, Kiel M, Cohn MA:** Sleep disturbances in HIV-infected homosexual men. *Aids* 1990;4: 775-781.
- Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC et al.:** Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39:146-151.
- Olsen WL, Longo FM, Mills CM, Norman D:** White matter disease in AIDS: findings at MR imaging. *Radiology* 1988; 169:445-448.
- Pacheco RS, Ferreira MS, Machado MI et al.:** Chagas' disease and HIV co-infection: genotypic characterization of the *Trypanosoma cruzi* strain. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93:165-169.
- Pappas P, Pottage J, Powderly W et al.:** Blastomycosis inpatients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:847-853.
- Parisi A, Strosselli M, Pan A et al.:** HIV-related encephalitis presenting as convulsant disease. *Clin Electroencephalogr* 1991;22:1-4.
- Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N et al.:** The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005;6:341-346.
- Petitto CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW:** Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;45:635-646.
- Petitto CK, Navia BA, Cho ES et al.:** Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:874-879.
- Pizzo PA, Eddy J, Faloon J:** Acquired immune deficiency syndrome in children. Current problems and therapeutic considerations. *Am J Med* 1988;85:195-202.
- Pons V, Jacobs R, Hollander H:** *Nonviral infections of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. New York: Raven Press, 1988.
- Popovich MJ, Arthur RH, Helmer E:** CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:603-606.
- Portegies P, de Gans J, Lange JM et al.:** Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment [published erratum appears in *BMJ* 1989; 299(6708):1141] [see comments]. *Bmj* 1990;299:819-821.
- Porter SB, Sande MA:** Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:1643-1648.
- Post M, Berger J, Hensley G:** The radiology of central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome. *En: Taveras J, Ferrucci J (eds.) Radiology: Diagnosis-Imaging-Intervention*. Philadelphia: JB Lippincott, 1988;1.
- Post M, Chan J, Hensley G et al.:** Toxoplasma encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. *AJNR* 1983b; 4:155.
- Post MJ, Hensley GT, Moskowitz LB et al.:** Cytomegalic inclusion virus encephalitis in patients with AIDS: CT, clinical, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1229-1234.
- Post MJ, Chan JC, Hensley GT et al.:** Toxoplasma encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1983a;140:861-868.
- Post MJ, Kursunoglu SJ, Hensley GT et al.:** Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:929-940.
- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA et al.:** A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:793-798.
- Price R, Navia B:** Infections in AIDS and in other immunosuppressed patients. *En: Kennedy P, Johnson R (eds) Infections of the Nervous System*. London: Butterworths, 1987:2248.
- Price RW, Brew BJ:** The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988b;158:1079-1083.
- Price RW, Brew B, Sidtis J et al.:** The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988;239:586-592.
- Price RW, Brew B, Sidtis J et al.:** The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988a;239:586-592.
- Pumarola-Sune T, Navia BA, Cordon-Cardo C et al.:** HIV antigen in the brains of patients with the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 1987;21:490-496.
- Remick SC, Diamond C, Migliozi JA et al.:** Primary central nervous system lymphoma in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. A retrospective analysis and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:345-360.
- Rodriguez J, Martínez M, Martínez A et al.:** Evaluation of different techniques in the diagnosis of Toxoplasma encephalitis. *J Med Microbiol* 1997;46:597-601.
- Rosenblum MK, Brew BJ, Hahn B et al.:** Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1992;23:513-519.
- Rosenhall U, Hakansson C, Lowhagen GB et al.:** Otoneurological abnormalities in asymptomatic HIV-seropositive patients. *Acta Neurol Scand* 1989;79:140-145.
- Sacktor N:** The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002;8(Suppl 2):115-121.

- Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R *et al.*: Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1988; 319:1573-1578.
- Selnes OA, Miller E, McArthur J *et al.*: HIV-1 infection: no evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. The Multicenter AIDS Cohort Study [see comments]. *Neurology* 1990;40:204-208.
- Shelburne SA, Darcourt J, White AC *et al.*: The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1049-1052.
- Shelburne SA, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas *et al.*: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213-227.
- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW *et al.*: Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. *Ann Neurol* 1993;33:343-349.
- Simpson D, Estanislao L, Evans S *et al.*: HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *Aids* 2004;18:1403-1412.
- Simpson DM: Neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection. *Semin Neurol* 1992;12:34-42.
- Sinforiani E, Mauri M, Bono G *et al.*: Cognitive abnormalities and disease progression in a selected population of asymptomatic HIV-positive subjects. *Aids* 1991;5:1117-1120.
- Skiet DJ, Hester LJ, Hardy RD: Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect* 2005;51:e289-297.
- Snider W, Simpson D, Nielsen S *et al.*: Neurological complications of the acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403.
- Stern Y, Marder K, Bell K *et al.*: Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. III. Neurologic and neuropsychological findings [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:131-138.
- Subsai K, Kanoksri S, Siwaporn C *et al.*: Neurological complications in AIDS patients receiving HAART: a 2-year retrospective study. *Eur J Neurol* 2006;13:233-239.
- Tozzi V, Balestra P, Galgani S *et al.*: Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *Aids* 1999;13: 1889-1897.
- Van Gorp WG, Miller EN, Satz P *et al.*: Neuropsychological performance in HIV-1 immunocompromised patients: a preliminary report. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11: 763-773.
- Vinters H, Kwok M, Ho H *et al.*: Cytomegalovirus in the nervous system of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1989;112:145.
- Walker S, Norwood J, Thornton C, Schaberg D: Trimethoprim-sulfamethoxazole associated rhabdomyolysis in a patient with AIDS: case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2006;331:339-341.
- Wanke C, Tuazon CU, Kovacs A *et al.*: Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: diagnosis and response to therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36:509-516.
- Whelan MA, Kricheff II, Handler M *et al.*: Acquired immunodeficiency syndrome: cerebral computed tomographic manifestations. *Radiology* 1983;149:477-484.
- Whimbey E, Gold JW, Polsky B *et al.*: Bacteremia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:511-514.
- Whiteman ML, Post MJ, Berger JR *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993;187:233-240.
- Wiley CA, Masliah E, Morey M *et al.*: Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991;29:651-657.
- Wong B, Gold JW, Brown AE *et al.*: Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med* 1984;100:36-42.
- Wyen C, Hoffmann C, Schmeisser N *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1263-1268.
- Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ *et al.*: Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1986;1:575-580.
- Zambrano W, Perez GM, Smith JL: Acute syphilitic blindness in AIDS. *J Clin Neuroophthalmol* 1987;7:1-5.
- Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA *et al.*: Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:565-570.
- Zuger A, Louie E, Holzman RS *et al.*: Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104:234-240.

Enfermedades neuromusculares

Jonathan D. Glass, John T. Sladky, Manuel Yepes Sanz

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares son aquellas que afectan las neuronas motoras y sensoriales del sistema nervioso periférico, sus axones, la placa neuromuscular y el músculo (figura 12-1). Debe considerarse que ésta es una clasificación artificial ya que en muchos casos las enfermedades neuromusculares coexisten con afecciones de la médula espinal, el cerebro, el sistema autonómico y con otros trastornos multisistémicos que afectan varias áreas del sistema nervioso. Al considerar todo lo anterior, en este capítulo se discutirán las enfermedades neuromusculares más comunes en la práctica neurológica.

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

En el manejo clínico del paciente con una enfermedad neuromuscular es importante considerar que la unidad funcional es la unidad motora, compuesta por la neurona motora, la raíz nerviosa, el nervio periférico, la unión neuromuscular y el músculo. La debilidad, la hiporreflexia, la atrofia muscular, los calambres, las mialgias y los espasmos musculares, deben considerarse signos de compromiso de la unidad motora. El hallazgo de fasciculaciones siempre debe llevar al médico a pensar en la posibilidad de una enfermedad que afecte la neurona motora o los nervios motores. De la misma manera, el hallazgo de síntomas sensoriales orienta hacia la patología en el nervio periférico (Yepes *et al.*, 2001). Desde el punto de vista clínico, para el proceso diagnóstico de estas enfermedades es muy importante considerar la evolución de los síntomas (agudo comparado con crónico comparado con intermitente), al igual que el sexo y la edad del paciente. De igual manera, un número importante de estas entidades tales como las distrofias musculares, la miastenia grave, y las enfermedades de motoneurona se presentan con mayor frecuencia en ciertos grupos de edad.

Los estudios paraclínicos utilizados con mayor frecuencia en un paciente con enfermedad neuromuscular

son la cuantificación de la creatina fosfocinasa (CPK), la electromiografía con velocidades de conducción nerviosa, las pruebas de unión neuromuscular, la biopsia de músculo y nervio y, en algunos casos, las pruebas neuro-radiológicas. Además de lo anterior, en los últimos años el avance en las técnicas de genética molecular ha permitido un diagnóstico más exacto de estos pacientes. Para un estudio detallado de las pruebas de electromiografía y de velocidad de conducción nerviosa, se remite al lector al capítulo dedicado al tema en este libro.

La CPK se localiza en el citoplasma de la célula muscular en una concentración 3 a 4 veces superior a la del cerebro o del corazón. Hay tres formas citoplasmáticas de esta enzima: CPK-MM, CPK-MB y CPK-BB. En el músculo esquelético se encuentra la mayor cantidad de la forma CPK-MM, mientras que en el músculo cardíaco 40% es CPK-MB y 60% es CPK-MM. En el cerebro se localiza sólo la forma CPK-BB. No en todas las patologías musculares se halla aumento en la CPK. Los niveles de esta enzima están elevados en forma consistente en miopatías necrosantes, tales como la polimiositis y la mioglobinuria. Por el contrario, en la polimiositis crónica y en las miopatías hipopotasémicas se encuentran elevaciones moderadas, en tanto que en las miopatías atróficas sus niveles son normales. En las distrofias musculares ocurre una amplia variación en los niveles de la CPK. Así, mientras que en los estadios tempranos de la distrofia de Duchenne los niveles están muy elevados, en las formas más crónicas de esta enfermedad los niveles son más bajos.

ENFERMEDADES DEL NERVI PERIFÉRICO

Generalidades

Un estudio detallado de la neuroanatomía es básico para entender las enfermedades neuromusculares. El sistema nervioso periférico está constituido por neuronas motoras α localizadas en el tronco cerebral en los núcleos de los III a VII y V a XII pares craneales, y en el asta anterior de la médula espinal. Las neuronas sensoriales se

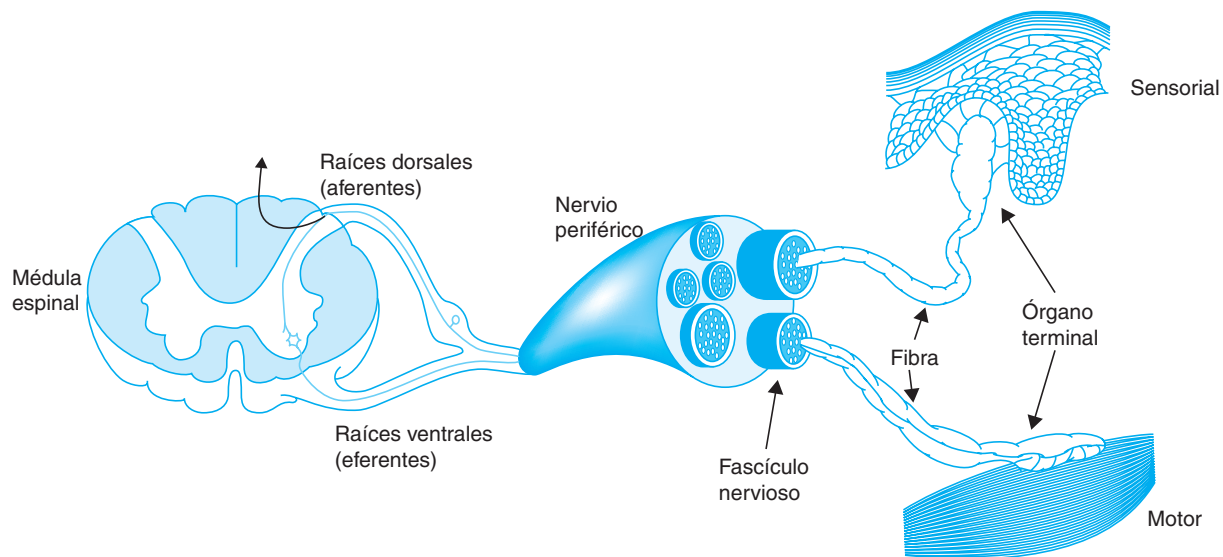


Figura 12-1. Organización anatómica del sistema neuromuscular.

encuentran localizadas en los ganglios craneales y en las raíces dorsales. Los axones de las raíces ventrales y dorsales discurren inicialmente a través del espacio subaracnoideo, para luego salir en los canales óseos localizados en el cráneo o en la columna vertebral, y de esta manera alcanzar sus objetivos periféricos. La relación anatómica entre la localización de los cuerpos celulares, el líquido cefalorraquídeo y la columna vertebral es de importancia fundamental para el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares. Un ejemplo lo constituyen la infiltración inflamatoria o neoplásica del espacio subaracnoideo, la cual se puede manifestar como una radiculopatía motora o sensorial, o la compresión de las raíces nerviosas por un disco extruido o por el estrechamiento de los forámenes intervertebrales. En ambos casos, los estudios de conducción nerviosa demostrarán degeneración de los axones motores, con preservación de los axones sensoriales, debido a que los ganglios de la raíz dorsal se encuentran localizados por fuera del canal espinal. De igual manera, algunas enfermedades que parecen afectar de manera primaria las aferentes sensoriales de las columnas dorsales de la médula espinal, en realidad pueden ser causadas por procesos degenerativos de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, o de los axones de la raíz dorsal (p. ej., en la *tabes dorsalis* en pacientes con sífilis, o en la degeneración de los tractos *gracili* en pacientes con SIDA). Los axones motores y sensoriales de las raíces ventrales y dorsales se agrupan en los ganglios de la raíz dorsal para formar un "nervio mixto" que después se separa otra vez en fibras sensitivas y motoras para alcanzar su objetivo final en el músculo, la piel o en los receptores sensoriales específicos.

Los axones de calibre mayor del sistema nervioso periférico (cuadro 12-1) se encuentran envueltos por células de Schwann, las cuales se localizan en una relación

Cuadro 12-1. Clasificación de las fibras nerviosas de acuerdo con su tamaño y función

Tipo A

Fibras mielinizadas de los nervios somáticos

Nervios musculares

Aferentes

Grupo I: 12 a 21 μm

Grupo II: 6 a 12 μm

Grupo III: 1 a 6 μm

Grupo IV: fibras C

Eferentes

Neurona motora α

Neurona motora γ

Nervios cutáneos

Aferente

α : 6 a 17 μm

δ : 1 a 6 μm

Tipo B

Mielinizadas pregangliónicas de los nervios autonómicos

Tipo C

No mielinizadas de los nervios somáticos y autonómicos

1 a 1 con el axón para de esta manera crear el nervio mielinizado. La conducción nerviosa a través de fibras nerviosas mielinizadas ocurre por el mecanismo de conducción saltatoria, en el cual los potenciales de acción se transmiten rápido a "saltos" entre los nodos de Ranvier, lo que permite de esta manera una comunicación casi instantánea entre los cuerpos celulares y sus objetivos. Para una descripción más detallada de este mecanismo de conducción nerviosa, véase el capítulo 1 de esta obra, *Fundamentos de neurociencias para el neurólogo clínico*. En contraste, los axones de pequeño calibre (cuadro 12-1) son no mielinizados y se encuentran envueltos en grupos

por una única célula de Schwann formando el paquete de Remak. Las fibras nerviosas de mayor calibre, mielinizadas, llevan impulsos eferentes desde las neuronas motoras α al músculo esquelético, e impulsos aferentes desde los receptores musculares de estiramiento (proveen información sobre la posición de las articulaciones y reflejos tendinosos profundos), corpúsculos de Pacini (reciben información sensorial), y receptores de información táctil. Las fibras nerviosas más pequeñas (mielinizadas y no mielinizadas) conducen las sensaciones de dolor y temperatura al igual que aferentes y eferentes autonómicos.

Abordaje clínico del paciente con neuropatía

La historia clínica de estos enfermos siempre debe incluir edad, sexo, origen geográfico, raza, ocupación, exposición a tóxicos, consumo de alcohol y prácticas sexuales. No sólo debe interrogarse sobre la presencia de síntomas negativos (déficit) sino también acerca de síntomas positivos. También es importante establecer un perfil temporal de los síntomas. Se denomina aguda a la neuropatía con evolución de varios días hasta cuatro semanas. Si la evolución es de semanas, el perfil temporal es de curso subagudo. Si los síntomas se establecen en meses o años, se trata de un curso crónico. Muchas neuropatías son parte de una enfermedad multisistémica. Por ello es importante realizar un estudio médico general cuidadoso. Debe interrogarse al paciente sobre exposición a toxinas o a drogas, antecedentes de compromiso simultáneo de otros miembros de la familia o compañeros de trabajo, y evidencia de otras enfermedades relacionadas. En el estudio neurológico debe establecerse si se trata de un síndrome polineuropático, mononeuropático o de una mononeuropatía múltiple. Asimismo debe determinarse la modalidad de las fibras comprometidas. El siguiente paso es realizar un estudio electrodiagnóstico para distinguir entre un proceso miopático y uno neuropático; si el compromiso es neuropático debe identificarse si existe daño radicular, si es un proceso de polineuropatía o de mononeuropatía múltiple y si la neuropatía es axonal o desmielinizante. Otro objetivo del estudio electrofisiológico es la valoración de la unión neuromuscular. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es importante ya que muestra elevación de las proteínas en pacientes con compromiso radicular desmielinizante con disociación albúmino-citológica en casos de síndrome de Guillain-Barré. De igual manera es útil para identificar procesos infecciosos o paraneoplásicos causantes del compromiso del nervio periférico. Al final, debe considerarse realizar una biopsia del nervio periférico en pacientes con síndromes de mononeuropatía (vasculitis [figura 12-2], lepra, amiloidosis y sarcoidosis, entre otras) y en neuropatías hereditarias con anormalidades metabólicas relacionadas (p. ej., leucodistrofias y enfermedades de Krabbe y de Fabry). Por razones evidentes, no se justifica realizar una biopsia del nervio en casos en los que la causa de la neuropatía es conocida. En los cuadros 12-2 a 12-7 se resumen las formas más importantes de neuropatías de acuerdo con la causa y manifestación clínica predominante.

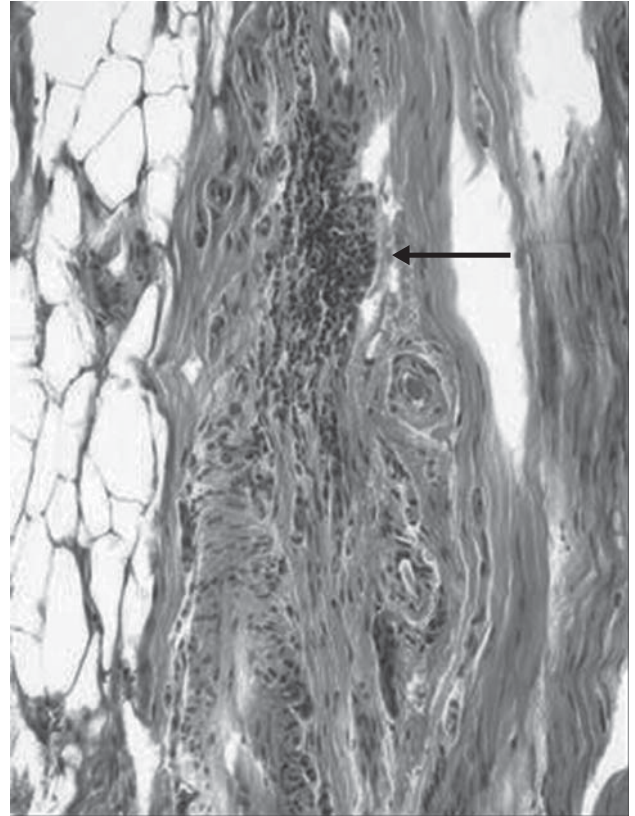


Figura 12-2. Vasculitis del nervio periférico. Sección longitudinal de un nervio periférico con vasculitis. Nótese la presencia de infiltrado inflamatorio en el epineuro (flecha).

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Debido al advenimiento de métodos de diagnóstico de genética molecular, el número de entidades clasificadas bajo el título de neuropatías hereditarias ha crecido de manera notable en los últimos años. En el cuadro 12-8 se presenta un resumen de las características más comunes de estas entidades.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS Y SENSORIALES (NHMS)

Las neuropatías hereditarias más comunes se agrupan bajo el nombre de neuropatías de Charcot-Marie-Tooth (neuropatías hereditarias motoras y sensoriales [NHMS]) (Jani-Acsadi *et al.*, 2008). A su vez, las NHMS pueden clasificarse en tipos I y II, las cuales pueden ser subclasificadas de acuerdo a sus características electrofisiológicas y patológicas, en neuropatías desmielinizantes (NHMS-I) y axonales (NHMS-II). Las NHMS-I y -II se heredan con un mecanismo autosómico dominante, y pueden manifestarse clínicamente en cualquier momento en los pri-

Cuadro 12-2. Neuropatías motoras puras

1. Hereditarias
2. Adquiridas
 - Neuropatía por plomo
 - Porfiria
 - Mieloma múltiple
 - Neuropatía por dapsona
3. Síndromes de motoneurona inferior

meros decenios de la vida siguiendo un curso progresivo lento. La mayoría de los pacientes experimentan disfunción motora y sensorial en los pies (figura 12-3) y en las piernas mucho antes de notar síntomas en las manos y en los brazos. De igual manera, algunos pacientes presentan síntomas respiratorios y autonómicos. En un grupo de pacientes el síntoma principal es el dolor neuropático. Desafortunadamente, muchos de estos casos permanecen sin diagnóstico por un periodo prolongado, lo que requiere a menudo altas dosis de narcóticos para el control del dolor. Se deduce que las manifestaciones de este grupo de enfermedades, aun dentro de la misma familia, son muy variables.

La causa de la mayor parte de los casos de NHMS-I es una anomalía en la división meiótica del cromosoma 17 (NHMS-IA) lo cual ocasiona la triplicación de un segmento del gen que codifica la proteína de la mielina periférica 22 (PMP-22). Estos pacientes desarrollan el cuadro clínico típico de Charcot-Marie-Tooth caracterizado clínica, patológica y electrofisiológicamente por una neuropatía desmielinizante. La persistencia de anomalías electrofisiológicas en los diferentes nervios y la ausencia de bloqueo de conducción nerviosa, son dos características útiles para diferenciar esta entidad de las neuropatías desmielinizantes adquiridas. Los modelos animales de la NHMS-I representan de manera exacta la enfermedad en humanos, y debido a ellos se ha identificado a la vitamina C como una modalidad terapéutica potencial. En la actualidad se estudia el efecto de la vitamina C para el tratamiento de estos pacientes.



Figura 12-3. Pie cavo y dedos en martillo en un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Cuadro 12-3. Neuropatías sensoriales puras

Intoxicación por cisplatino
 Intoxicación por vitamina B₆
 Infección por VIH
 Intoxicación por metronidazol
 Deficiencia de vitamina B₁₂
 Neuropatías asociadas con carcinoma-mieloma
 Hipotiroidismo
 Neuropatía asociada con el síndrome de Sjögren

El estudio del defecto genético en los pacientes con NHMS-IA ha permitido entender la fisiopatología de otras neuropatías. Por ejemplo, algunos pacientes con una sola copia del gen que codifica para la PMP-22 desarrollan un trastorno neuropático conocido como neuropatía hereditaria con tendencia a la parálisis en áreas de presión, la cual se caracteriza por neuropatías focales recurrentes, áreas de desmielinización inusuales, y presencia en la biopsia del nervio de áreas con mielina redundante que le dan al nervio la apariencia de una salchicha ("tomaculla"). En otro grupo de pacientes la triplicación del segmento del gen que codifica para la PMP-22 es doble. Estas personas desarrollan síntomas característicos muy temprano en la vida de una neuropatía desmielinizante grave con velocidades de conducción nerviosa muy lenta, los cuales se han definido como de Charcot-Marie-Tooth tipo 3 o enfermedad de Dejerinne-Sottas.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSORIALES Y AUTONÓMICAS

Éste es un grupo grande y poco caracterizado de neuropatías hereditarias, cuyas características genéticas y moleculares son menos conocidas. Hay cuatro grupos de NHSA: el tipo I (enfermedad de Denny-Brown), autosómico dominante, se caracteriza por compromiso sensitivo distal progresivo con mutilación de los pies. La sensibilidad para el dolor y la temperatura está más disminuida que para el tacto; existe compromiso motor y el paciente puede experimentar dolores lancinantes. El tipo II (enfermedad de Morvan o neuropatía sensorial congénita) es autosómico recesivo, se inicia temprano en la infancia y se caracteriza por el compromiso de las fibras gruesas mielinizadas y en menor grado de las delgadas no mielinizadas. En algunos casos se observa mutilación de las manos

Cuadro 12-4. Neuropatías dolorosas

Diabetes
 Vasculitis
 Tóxicos: arsénico y talio
 Neuropatía hereditaria sensitiva
 Neuropatía amiloide
 Neuropatía idiopática sensorial distal dolorosa
 Polineuropatía simétrica distal relacionada con el VIH
 Enfermedad de Fabry
 Alcohol y deficiencia nutricional
 Crioglobulinemia
 Enfermedad de Lyme
 Neuropatía sensorial paraneoplásica

Cuadro 12-5. Neuropatía con compromiso autonómico

Neuropatía aguda pandisautonómica
 Síndrome de Guillain-Barré
 Neuropatía por porfiria
 Neuropatía por vincristina
 Diabetes
 Amiloidosis
 Neuropatía autonómica relacionada con el VIH
 Neuropatía hereditaria sensorial y autonómica

y los pies con fracturas patológicas. Los reflejos en estos pacientes están ausentes. La NHSA tipo III (disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day se hereda de manera autosómica recesiva; la anomalía se ha identificado en el cromosoma 9, su incidencia es mayor entre familias de origen judío y el cuadro clínico se caracteriza por cambios autonómicos prominentes, ausencia de lacrimación, diaforesis lábil, pérdida de la sensibilidad para el dolor y la temperatura, corta estatura, escoliosis, hiporreflexia generalizada y, en ocasiones, mutilación. La NHSA tipo IV (neuropatía sensorial congénita con anhidrosis) se hereda como un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por pérdida generalizada de la sensibilidad al dolor y a la temperatura, fiebre intermitente, retraso mental y mutilaciones. En el cuadro 12-8 se resume la clasificación de estas entidades.

NEUROPATÍA POR AMILOIDE

Una forma de neuropatía periférica se ha descrito en pacientes con amiloidosis primaria y en algunos con la forma familiar. En el cuadro 12-9 se resumen las principales características de la polineuropatía en la forma familiar. El diagnóstico de polineuropatía por amiloide debe ser considerado en cualquier paciente con polineuropatía sensoriomotora generalizada y la proteína M en el plasma o en la orina. La mayoría de los pacientes con este tipo de neuropatía tienen una amiloidosis sistémica. Alrededor de 25% de los pacientes con amiloidosis desarrollan un síndrome del túnel del carpo durante el curso de la enfermedad. No obstante, la mayoría de los pacientes muestran polineuropatía simétrica distal caracterizada por disestesias, pérdida de la sensibilidad para el dolor y la temperatura, y disfunción autonómica con hipotensión postural, disfunción eréctil, disminución en la diaforesis y alteraciones vesicales. Las manifestaciones motoras se instauran posteriormente a las sensitivas y afectan los grupos musculares distales (Benson y Kincaid, 2007). Una

Cuadro 12-6. Algunas causas de mononeuritis múltiple

Vasculitis
 Diabetes
 Sarcoidosis
 Lepra
 Neuropatía multifocal motora con bloqueo de la conducción
 Hipotiroidismo
 VIH
 Paraneoplásica

Cuadro 12-7. Neuropatías desmielinizantes

Síndrome de Guillain-Barré
 Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante
 Neuropatía motora con bloqueo multifocal de la conducción nerviosa
 Neuropatía inflamatoria crónica relacionada con paraproteínas
 Neuropatía inflamatoria relacionada con la infección por el VIH
 Neuropatía hereditaria motora y sensorial tipos I y III
 Síndrome de Refsum
 Leucodistrofia metacromática
 Enfermedad de Krabbe
 Tóxicos: amiodarona y hexacarbonos
 Neuropatía por difteria
 Algunas neuropatías agudas y subagudas relacionadas con linfoma y carcinoma

cantidad significativa de estos pacientes desarrollan pie caído y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano. En el estudio neurológico se observa pérdida distal de la sensibilidad, en especial al dolor y a la temperatura. Los estudios neurofisiológicos demuestran una neuropatía axonal, y la biopsia de nervio sural muestra depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos y en el endoneuro (figura 12-4). Ocurre además pérdida selectiva de las fibras más pequeñas, mielinizadas y no mielinizadas. El diagnóstico de amiloidosis también puede obtenerse luego del análisis de una muestra de grasa abdominal, del recto, del riñón o del hígado. Aunque para el tratamiento se ha recomendado el uso de melfalán (0.15 mg/kg/día) combinado con prednisona (0.8 mg/kg/día), administrado durante 7 días cada 6 semanas, no se ha demostrado que con este esquema se altere de manera significativa la evolución de la enfermedad.

OTRAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS MENOS FRECUENTES

Existe una cantidad cada vez mayor de enfermedades hereditarias que incluye la neuropatía periférica como parte de un trastorno multisistémico. Entre estas enfermedades se encuentran las leucodistrofias (metacromática y de Krabbe), los trastornos de peroxisomas (enfermedades de Refsum y de Fabry), las deficiencias de lipoproteínas (enfermedad de Tangier y abetalipoproteinemia), al igual que una variedad de enfermedades mitocondriales.

NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS**NEUROPATÍA DIABÉTICA****Generalidades**

La incidencia de diabetes mellitus se encuentra en aumento, hasta el punto de considerarse una epidemia en sociedades industrializadas. En EUA se estima que cerca de 10% de la población tiene diabetes, una estadística que se encuentra en relación estrecha con el problema de

Cuadro 12-8. Clasificación de las principales neuropatías hereditarias

Enfermedad	Clasificación	Patrón hereditario	Cromosoma	Gen
Tipo 1				
NHSM 1A	D	AD	17	<i>PMP22</i>
NHSM 1B	D	AD	1	<i>MPZ</i>
NHSM 1C	D	AD	16	<i>LITAF</i>
NHSM 1D	D	AD	10	<i>EGR2</i>
NHSM 1F	D	AD	8	<i>NFL</i>
Tipo 2				
NHSM 2A	A	AD	1	<i>K1F1B</i>
NHSM 2B	A	AD	3	<i>RAB7</i>
NHSM 2C	A	AD	1	—
NHSM 2D	A	AD	7	<i>GARS</i>
NHSM 2E	A	AD	8	<i>NFL</i>
NHSM 2F	A	AD	7	—
NHSM 2	A	AD	1	<i>MPZ</i>
Tipo 3				
NHSM 3A	D	AD	17	<i>PMP22</i>
NHSM 3B	D	AD	1	<i>MPZ</i>
NHSM 3C	D	AD	10	<i>EGR2</i>
Tipo 4				
NHSM 4A	D > A	AR	8	<i>GDAP1</i>
NHSM 4B1	D	AR	11	<i>MTMR2</i>
NHSM 4B2	D	AR	11	—
NHSM 4C	D	AR	5	—
NHSM 4D	D	AR	8	<i>NDRG1</i>
NHSM 4E	D	AR	10	<i>EGR2</i>
NHSM 4F	D	AR	19	<i>PRX</i>
Tipo 5				
NHSM 5	A	AD	—	—
Tipo 6				
NHSM 6	—	AR	—	—
Tipo 7				
NHSM 7	—	—	—	—
NHSM asociadas al cromosoma X				
NHSM X1	D y A	XD	X	<i>GJB1</i>
NHSM X2	—	XR	X	—
NHSM X3	—	XR	X	—

D, desmielinizante; A, axonal; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

sobrepeso y obesidad. Se considera que la neuropatía es una complicación que se puede encontrar en más de 70% de los pacientes con diabetes. Existen múltiples entidades que pueden clasificarse como neuropatías diabéticas, de las cuales la más común es la polineuropatía sensorimotora distal simétrica (Kles y Vinik, 2006). Otras neuropatías incluyen la plexopatía diabética lum-

bosaca (amiotrofia diabética), la mononeuritis múltiple, las neuropatías craneales asociadas con diabetes (p. ej., la parálisis del III par craneal en diabéticos), y las radiculopatías. Las personas con diabetes tienen mayor susceptibilidad a desarrollar otras formas de neuropatías incluyendo las neuropatías tóxicas, las neuropatías compresivas y la neuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (NCID). En

Cuadro 12-9. Clasificación de la forma familiar de la neuropatía por amiloide

Tipo	Herencia	Proteína	Clínica
I	AD	Transtirretina	SM-A
II	AD	Transtirretina	SM/STC/miocardopatía
III	AD	Apolipoproteína A1	SM/enfermedad renal
IV	AD	Gelsolina	SM-NC-distrofia corneal

AD, autosómica dominante; SM, sensorimotor; A, autonómico; STC, síndrome del túnel del carpo; NC, neuropatía craneal.

ocasiones es difícil diferenciar la contribución de la diabetes en el desarrollo de estas formas de neuropatía.

Patogénesis

La patogénesis de la neuropatía diabética es poco clara, hasta el punto que una relación directa entre la diabetes y la enfermedad del nervio ha sido cuestionada por algunos expertos. Entre las diferentes teorías que intentan explicar la patogénesis de esta entidad se encuentra la vascular, que atribuye el origen de esta enfermedad a una reducción en el flujo sanguíneo capilar y a anomalías en la barrera sangre-nervio periférico. Además, se ha postulado que las concentraciones altas de glucosa llevan a la generación de "productos metabólicos avanzados" que tienen un efecto nocivo en las proteínas neuronales y axonales.

Clínica

En el cuadro 12-10 se resume la clasificación de las diferentes neuropatías observadas en el paciente con diabetes.

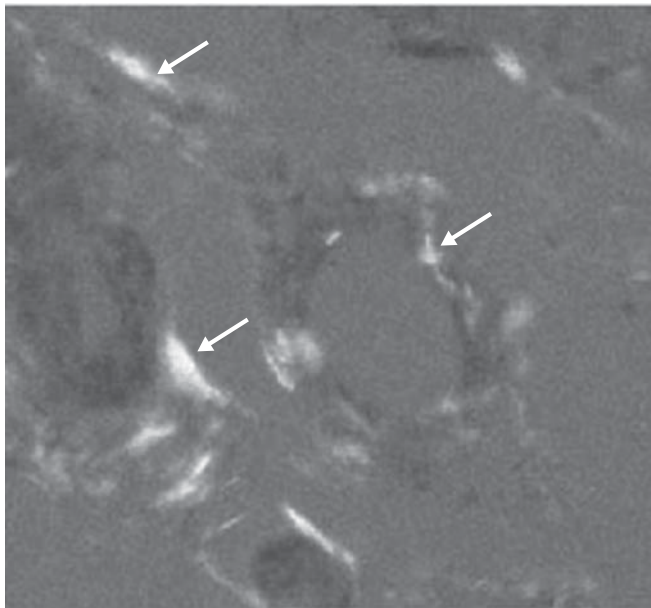


Figura 12-4. Neuropatía por amiloide. Birrefringencia verde-manzana (flechas) bajo el microscopio de luz polarizada en un vaso sanguíneo del nervio periférico de un paciente con neuropatía amiloide.

POLINEUROPATÍA SENSORIOMOTORA DISTAL

La presencia y gravedad de esta forma común de neuropatía se ha asociado con la "exposición al estado diabético". Aquellos pacientes con diabetes mal controlada de larga evolución tienen una probabilidad mayor de experimentar signos y síntomas importantes de neuropatía. De hecho, muchos pacientes que se presentan al inicio con un diagnóstico de "neuropatía idiopática" son diagnosticados después como diabéticos o intolerantes a la glucosa. En muchas ocasiones establecer una relación entre diabetes y neuropatía es difícil, en especial en aquellos pacientes con intolerancia a la glucosa. Clínicamente, esta forma de polineuropatía se manifiesta de una forma lentamente progresiva, y en la mayor parte de los casos los síntomas sensoriales son mucho más prominentes que las anomalías motoras. Muchos pacientes experimentan dolor neuropático grave que comienza en los pies y que es más incapacitante en la noche. Estos pacientes describen parestesias de tipo quemazón como si estuvieran "caminando en arena caliente". Este síntoma puede ser en particular incapacitante porque suele interferir con la capacidad de incorporarse, caminar y dormir. El uso de antidepresivos tricíclicos o de fármacos anticonvulsivantes puede ser de beneficio. No obstante, muchos pacientes requieren de analgésicos narcóticos para aliviar el dolor.

El diagnóstico de esta forma de polineuropatía depende de la presencia de diabetes o de intolerancia a la glucosa, y de la exclusión de otros trastornos que pueden ocasionar polineuropatías distales. Las velocidades de conducción nerviosa y el electromiograma demuestran degeneración axonal y desmielinización, que también puede observarse en los estudios de anatomía patológica del

Cuadro 12-10. Neuropatías observadas en el paciente con diabetes

Neuropatías focales y multifocales

- Neuropatías craneales
- Neuropatías de las extremidades
- Neuropatías del tronco: polirradiculopatía torácica, neuropatía toracoabdominal
- Polirradiculopatía lumbosacra

Polineuropatías

- Neuropatía sensorial distal
- Neuropatía autonómica
- Neuropatía hiperglucémica
- Neuropatía asociada con el tratamiento de la diabetes

nervio sural. En el estudio del líquido cefalorraquídeo es frecuente encontrar concentración elevada de proteínas, la cual en conjunto con las características de desmielinización en los estudios electrofisiológicos y de anatomía patológica también puede observarse en otras entidades como la polineuropatía inflamatoria desmielinizante inflamatoria crónica. En general los pacientes con neuropatía diabética pura no presentan bloqueos de conducción nerviosa, lo que sugiere la posibilidad de una neuropatía desmielinizante primaria adquirida.

NEUROPATÍAS DEL TRONCO

Algunos pacientes con diabetes pueden desarrollar una mononeuropatía del tronco caracterizada por dolor de inicio súbito localizado en la columna torácica, el flanco, la reja costal o la parte superior del abdomen. El dolor es descrito como quemadura, cortada, o como un cinturón que causa opresión. La condición es generalmente unilateral. Cuando es bilateral por lo común es asimétrica.

PLEXOPATÍA LUMBOSACRA DIABÉTICA (AMIOTROFIA DIABÉTICA)

Ésta es una enfermedad aguda que se caracteriza inicialmente por la aparición súbita de dolor severo, profundo, en el muslo, seguido días más tarde por debilidad en los músculos inervados por el plexo lumbosacro. Por lo general los músculos más afectados son el cuádriceps y el iliopsoas. En un número importante de casos el dolor y la debilidad son seguidos por fasciculaciones y atrofia. La evolución de la debilidad se observa en un periodo de dos semanas después del comienzo del dolor. De forma típica esta entidad es unilateral y monofásica, aunque algunos pacientes pueden mostrar síntomas no concurrentes en ambos lados. Los pacientes con amiotrofia diabética requieren de tratamiento sintomático del dolor al igual que rehabilitación para la debilidad en la pierna. En la mayor parte de los casos se observa una recuperación espontánea en un plazo de seis meses. Se ha postulado que la patogénesis de la amiotrofia diabética está relacionada con daño isquémico de los nervios del plexo lumbosacro. De manera interesante pero inexplicable, algunos pacientes presentan pérdida significativa de peso antes del comienzo de los síntomas. La mayoría de los pacientes con amiotrofia diabética también tienen neuropatía diabética. La ausencia de polineuropatía diabética debe guiar al médico a la búsqueda de otras etiologías.

MONONEUROPATÍA MÚLTIPLE

Algunas personas con diabetes presentan síntomas de neuropatía en diferentes nervios, que pueden aparecer súbitamente o de manera progresiva de semanas a meses. De forma típica, los síntomas son motores y sensoriales a menudo acompañados de dolor. La mononeuritis múltiple del paciente con diabetes puede ser clínicamente indistinguible de la mononeuritis múltiple en aquellos

con enfermedades reumatológicas (p. ej., con artritis reumatoide, periarteritis nodosa, lupus eritematoso, entre otras). En el estudio diagnóstico de estos pacientes deben incluirse pruebas para enfermedades del tejido conectivo. En los estudios electrofisiológicos se encuentra una mezcla de características de lesión axonal y de desmielinización en la distribución de múltiples nervios. Aunque los estudios de anatomía patológica también demuestran patología axonal y desmielinizante, deben buscarse con especial cuidado infiltrados inflamatorios activos o características de lesión isquémica. El uso de fármacos inmunosupresores ha demostrado ser benéfico para prevenir la evolución de esta enfermedad.

NEUROPATÍAS CRANEALES Y RADICULOPATÍAS

Los pacientes con diabetes también pueden desarrollar neuropatías craneales, la más común de las cuales es la parálisis del III par craneal. Una de las características más importantes en estos casos es la conservación de la reacción pupilar, que distingue esta entidad de la causada por una lesión compresiva, como en el caso de un aneurisma de la arteria comunicante posterior.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Las manifestaciones autonómicas en pacientes con diabetes pueden ser tan sutiles como el deterioro de los reflejos cardiovasculares o disminución de la diaforesis, o tan serias como hipotensión arterial postural, taquicardia en reposo, disfunción eréctil, atonía vesical, gastroparesias y diarrea nocturna. Otras manifestaciones autonómicas son anomalías de la respuesta pupilar a la luz y diaforesis posprandial, nocturna, o ambas.

NEUROPATÍAS HIPERGLUCÉMICA E INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

En pacientes con diabetes recién diagnosticada es posible encontrar dolor transitorio y parestesias distales en las extremidades inferiores. La causa de estas manifestaciones es desconocida y los síntomas se resuelven cuando la hiperglucemia es controlada. No hay evidencia de daño axonal en estos pacientes. Una forma de neuropatía dolorosa se observa después del inicio del tratamiento con insulina y su principal manifestación es dolor lancinante en la porción distal de los miembros inferiores que puede persistir por semanas o meses. Se ha propuesto la hipótesis que este dolor se debe a la regeneración del nervio después del control de la glucosa.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes consiste en un control adecuado de la glucosa sanguínea. Deben evitarse al

máximo los traumatismos, tanto mecánicos como térmicos. En los enfermos con pie caído debe procurarse una estabilización mecánica. El dolor puede controlarse con carbamazepina, amitriptilina o hidroclorato de desipramina. En casos refractarios puede utilizarse mexiletina (150 a 200 mg tres veces al día) o capsaicina local. Algunos médicos han encontrado beneficio con el uso de gabapentina, en especial, en pacientes con síndrome doloroso. En los casos de disfunción autonómica se recomienda metoclopramida. La disfunción eréctil puede mejorarse en algunos casos con inyección de hidroclorato de papaverina en los cuerpos cavernosos. La fluorocortisona en dosis ascendentes hasta 0.1 mg tres veces al día puede ser útil para el tratamiento de los pacientes con hipotensión ortostática.

NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS DESMIELINIZANTES

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Epidemiología

El concepto de "síndrome de Guillain-Barré" (SGB) ha evolucionado en los últimos decenios hasta incluir un grupo de neuropatías motoras y sensoriales que se caracterizan por una evolución subaguda de debilidad y pérdida sensorial con aumento en la concentración de proteínas y ausencia de células en el líquido cefalorraquídeo (disociación albúmino-citológica). El SGB es la causa más común de debilidad generalizada aguda. En EUA tiene una incidencia de 1 a 2/100 000 habitantes (Burns, 2008), y la probabilidad de adquirir el síndrome durante la vida es de 1:1 000. Aunque puede presentarse en cualquier edad, es más frecuente antes de los 40 años. Afecta por igual a varones y a mujeres, y su incidencia es similar en todas las razas. Se habla de SGB primario cuando no hay entidad previa a los síntomas y de SGB secundario cuando existe alguna entidad previa al inicio de la parálisis.

Fisiopatología

En general se piensa que la fisiopatología del SGB se encuentra relacionada con un daño inmunológicamente mediado a la mielina del nervio periférico o a las proteínas axonales (Jacobs *et al.*, 2008; Yuki y Kuwabara, 2007; Yuki y Koga, 2006). Aunque los antígenos "blanco" de esta enfermedad no son bien entendidos, se ha reconocido un subgrupo de pacientes con anticuerpos dirigidos contra el gangliósido GM1 y antecedentes de infección reciente con *Campylobacter jejuni*, lo cual sugiere un mecanismo de "mimetismo molecular" entre las proteínas de la membrana de este microorganismo y los gangliósidos del nervio periférico. Este mecanismo de enfermedad es en particular prominente en pacientes con una forma de SGB conocida como neuropatía axonal motora aguda. El ries-

go de desarrollar el SGB en un paciente que ha recibido una inmunización es mínimo, y se estima que el riesgo de presentarlo aumenta en sólo 1 caso por 1 000 000 de personas luego de la administración de la vacuna de la influenza.

Clínica y diagnóstico

La forma más común del SGB es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la cual ocurre de manera esporádica en el año en todas las partes del mundo y afecta a personas de todas las edades. Aunque en muchos casos es posible documentar una enfermedad viral reciente (gastrointestinal o del tracto respiratorio superior), la mayoría de estos pacientes no presenta una infección aguda con los síntomas neurológicos. Típicamente los síntomas se caracterizan por el desarrollo de parestesias distales, con más frecuencia en los pies, seguidos por la aparición de debilidad simétrica que puede afectar los músculos distal o proximalmente. En algunos casos, es también posible identificar dolor lumbar días antes de la aparición de los síntomas neurológicos. Con la evolución de los síntomas, estos pacientes se quejan de incapacidad para salir o entrar a un automóvil, para subir escaleras, y en algunos casos es también posible observar síntomas de origen bulbar. Estos síntomas pueden ser bastante inespecíficos, en especial en las fases iniciales de la enfermedad. Por lo tanto, el médico debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica en estos pacientes. En el estudio neurológico se observa elevación del umbral para todas las modalidades de sensibilidad primaria, de las cuales la sensación vibratoria es la que se afecta en mayor proporción. La debilidad muscular es al inicio sutil, y puede detectarse sólo cuando se le pide al paciente que camine en las puntas de los dedos de los pies o en los talones, o cuando se le solicita que haga una flexión con las rodillas dobladas hasta el suelo y que se incore de nuevo. De manera típica, los reflejos osteotendinosos se encuentran deprimidos o ausentes. Debe considerarse que los pacientes con SGB pueden tener un deterioro neurológico rápido con compromiso de los músculos respiratorios o de su capacidad de deglutir. En estos casos está indicada de manera evidente su admisión a la unidad de cuidados intensivos.

Otras formas del SGB pueden presentarse de manera similar a la polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda. En estos casos, las características epidemiológicas y los estudios de conducción nerviosa son útiles para establecer el diagnóstico. En los casos típicos de polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda los estudios de conducción nerviosa demuestran un patrón de desmielinización que incluye prolongación de las latencias motoras distales y ondas F, enlentecimiento de las velocidades de conducción y bloqueo de la conducción motora. Algunos pacientes pueden presentar un "patrón axonal" de la enfermedad, caracterizado por reducción en las amplitudes sensoriales y motoras con conducción normal. En estos casos se puede hacer el diagnóstico de "síndrome de Guillain-Barré axonal" o de neuropatía axonal sensorial y motora aguda. Una forma poco frecuente de esta enfermedad es la neuropatía axo-

nal motora aguda que se ha reconocido como una forma epidémica del SGB en niños de China y de México, durante la época de verano, y caracterizada por debilidad grave y rigidez de nuca sin meningitis. Se ha postulado que estos síntomas se deben a la degeneración de los axones motores distales. Por lo general, los pacientes con este diagnóstico se recuperan de manera espontánea con tratamiento de soporte. Finalmente, una causa infecciosa definitiva no ha podido detectarse.

Otro tipo del SGB que debe considerarse es la variante de Miller-Fisher, la cual se caracteriza por oftalmoplejía, arreflexia, y ataxia. En contraste con otras formas del SGB, en estos pacientes se identifica un anticuerpo dirigido al gangliósido GQ1B, el cual no sólo es típico de esta enfermedad, sino que también sugiere un mecanismo inmunológicamente mediado para el desarrollo de los síntomas. Estos pacientes se recuperan espontáneamente y responden muy bien a la plasmaféresis o a la terapéutica con IgG.

A pesar de la existencia de las diferentes formas del SGB discutidas antes, éstas pueden no ser reconocidas al inicio porque las características electrofisiológicas de la enfermedad, en general no se detectan antes de 10 días luego de comenzados los síntomas. De hecho, los estudios de conducción nerviosa pueden ser normales al inicio de los síntomas, lo cual obliga al médico a basarse en un alto grado de sospecha clínica. Una vez que los síntomas y signos de la enfermedad son evidentes, el grado de degeneración axonal (disminución en las amplitudes motoras y desnervación en los estudios de electromiografía), es el factor pronóstico más importante. Las amplitudes motoras inferiores a 30% del límite inferior de lo normal y la edad avanzada se encuentran con frecuencia asociados a una recuperación limitada.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del SGB deben tenerse en cuenta múltiples entidades incluyendo mielopatía aguda, neuropatía por vasculitis, miastenia grave, botulismo, neuroborreliosis, intoxicación por metales pesados, parálisis por garrapatas, porfiria, difteria, infección por VIH, polirradiculopatía por citomegalovirus, poliomielitis y neuropatía/miopatía de cuidado crítico.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con SGB debe hacerse con plasmaféresis o con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (Lo *et al.*, 2008), los cuales acortan la duración de la enfermedad y en algunos casos reducen la gravedad de los síntomas. Debe recordarse que una cantidad importante de pacientes se recuperan incluso sin estos tratamientos. Se ha postulado que cuando la plasmaféresis se comienza dentro de las primeras cuatro semanas del inicio de los síntomas, la recuperación es más rápida comparada con pacientes que no reciben tratamiento (Hughes, 1993; Hughes y Rees, 1994; Hughes, 1997; Hughes *et al.*, 2003). Aunque el número óptimo de intercambios no se ha determinado con exactitud, la mayoría de los médicos

usa un protocolo de 200 a 250 mL/kg durante 7 a 10 días. La plasmaféresis tiene efectos secundarios indeseables que incluyen sepsis, hipotensión, neumonía, coagulación anormal, hipopotasemia, y complicaciones asociadas con el acceso venoso central. La eficacia de la IGIV y la plasmaféresis es quizá similar, aunque en la mayor parte de los estudios clínicos se ha observado una ventaja no significativa de la IGIV sobre la plasmaféresis (Kleyweg *et al.*, 1994; van der Meche y Schmitz, 1992). Entre las complicaciones más importantes asociadas al uso de IGIV se encuentran insuficiencia renal, infarto de miocardio, meningismo y vómito. En general se recomienda una infusión más lenta en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y trombosis venosa. La dosis recomendada de IGIV es una dosis total de 2 g/kg en un periodo de 3 a 5 días. La plasmaféresis se recomienda cada tercer día hasta llegar a un total de cinco tratamientos. En la actualidad no existe indicación para la terapia combinada de plasmaféresis e IGIV. Además de lo anterior, debe recordarse que los corticosteroides no están indicados para el tratamiento de esta entidad (Hughes y Rees, 1994; Hughes *et al.*, 2003).

Complicaciones más frecuentes en el paciente con síndrome de Guillain-Barré

La insuficiencia respiratoria, el compromiso autonómico, la trombosis venosa profunda, y el dolor, son las complicaciones más comunes en el paciente con esta enfermedad. Una capacidad vital inferior a 20 mL/kg, una presión inspiratoria máxima inferior a 30 cm H₂O, o una presión espiratoria máxima de menos de 40 cm H₂O son predictores efectivos de colapso respiratorio en estos pacientes. Por tanto, en estos casos la intubación endotraqueal está indicada para mantener la estabilidad ventilatoria. Una vez intubados, estos pacientes permanecen asistidos en promedio 2 a 6 semanas. La disfunción autonómica es una causa de muerte desafortunadamente común. Las manifestaciones clínicas con más frecuencia observadas son aquellas debidas a sobreactividad simpática y depresión del sistema nervioso parasimpático, tales como taquicardia sinusal, hipertensión, retención urinaria, dolor abdominal, y estreñimiento.

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (PDIC)

Epidemiología

La PDIC es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente, con una incidencia de 1.2 a 7.7/100 000 caracterizada por debilidad muscular, proximal o distal, en las extremidades superiores, inferiores, o ambas, de gravedad variable.

Clínica y diagnóstico

La PDIC es una enfermedad de difícil diagnóstico con múltiples manifestaciones clínicas, que en su forma típica

se caracteriza por síntomas simétricos, predominantemente motores pero también sensoriales, que se presentan sin ningún factor predisponente conocido. Estas personas desarrollan los síntomas en un periodo de semanas a meses, y el diagnóstico se realiza con la demostración de características de desmielinización en el estudio clínico, en las pruebas electrodiagnósticas y en los estudios de neuropatología. Clínicamente, la PDIC se presenta con debilidad simétrica distal, pérdida sensorial de fibras largas con alteración de la vibración, propiocepción y equilibrio, y ausencia de reflejos osteotendinosos. En el líquido cefalorraquídeo se observa disociación albúminocitológica y los estudios electrodiagnósticos demuestran prolongación de las latencias distales y ondas F, enlentecimiento de las velocidades de conducción y bloqueo de conducción. La biopsia del nervio revela axones grandes sin mielina ("axones desnudos"), desmielinización mediada por macrófagos, y células de Schwann supernumerarias ("bulbos de cebolla"). Los infiltrados inflamatorios no son frecuentes, y de manera típica se encuentran confinados al epineuro. Debe tenerse en cuenta que no obstante todo lo anterior, existen muchas descripciones de esta enfermedad con predominio de síntomas sensoriales, hallazgos multifocales, concentración normal de proteínas en el LCR, e incluso detección de degeneración axonal en los estudios de conducción nerviosa y en la biopsia del nervio. A pesar de esta multiplicidad de manifestaciones, estas entidades pueden diagnosticarse como PDIC por su respuesta al tratamiento con inmunosupresores, el cual es diagnóstico.

Una diferencia importante entre PDIC y el SGB es una presentación y evolución de los síntomas más lenta, así como una tendencia a recurrir. Además de lo anterior, los pacientes con PDIC a menudo mejoran luego del tratamiento con esteroides, en tanto que los pacientes con SGB no mejoran con esta modalidad de tratamiento, y en algunos casos incluso se ha llegado a sugerir que pueden empeorar. Algunos pacientes con PDIC se presentan al inicio con un cuadro indistinguible debido a un SGB que, sin embargo, tiende a recurrir y necesita de tratamiento continuo o intermitente con inmunosupresores. En estos casos, es preciso considerar el diagnóstico de PDIC así los síntomas clínicos iniciales hayan sido similares a los de un cuadro del SGB.

De acuerdo a sus características fisiopatológicas y su respuesta al tratamiento, algunos casos de PDIC deben considerarse por separado. Tal es el caso de pacientes en los cuales se identifican paraproteínas circulantes, lo cual debe llevar a la búsqueda de neoplasias hematológicas o discrasias de células sanguíneas. Entre estas entidades se encuentra la gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el síndrome de POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-spike, Skin changes*) los cuales pueden presentarse como una PDIC.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

En aquellos pacientes con paraproteínas circulantes en quienes no se encuentra una enfermedad de base relacio-

nada con la gammapatía monoclonal se utiliza el diagnóstico de "gammapatía monoclonal de significado indeterminado". Aproximadamente 25% de estos pacientes presentan en algún momento una discrasia de células plasmáticas. Además de un cuadro de PDIC, cerca de 5% de las personas con "gammapatía monoclonal de significado indeterminado" presentan una polineurorradiculopatía, que por lo general es sensoriomotora distal simétrica con un comienzo insidioso y una evolución lenta en meses o años, con preservación de los nervios craneales y de la función autonómica. La mayoría de pacientes, en general del sexo masculino, se encuentran en el sexto decenio de la vida. En 20% de los casos se puede observar una neuropatía de predominio sensitivo, en ocasiones acompañada de ataxia para la marcha y temblor postural de las extremidades superiores. En el análisis del LCR se encuentra aumento de la proteinorraquia, y en los estudios electrofisiológicos se observa reducción de la amplitud del potencial de acción sensorial con enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa, lo cual con frecuencia es reflejo de un proceso de desmielinización. El tratamiento con plasmaféresis dos veces a la semana durante tres semanas es de beneficio en algunos pacientes, en especial en quienes la proteína monoclonal es de las clases IgG o IgA. Por causas poco claras, la respuesta a la plasmaféresis de los pacientes con IgM no parece ser tan buena. En casi 50% de los casos en los cuales la proteína es del tipo IgM, el anticuerpo se encuentra dirigido contra la glucoproteína relacionada con la mielina, la cual se encuentra en la región periaxonal de las fibras nerviosas.

MIELOMA OSTEOESCLERÓTICO Y SÍNDROME DE POEMS (CROW-FUKASE)

El mieloma osteoesclerótico se encuentra en 3% de las personas con mieloma. La mayoría de estos pacientes presentan una neuropatía periférica, que en ocasiones puede ser la clave para el diagnóstico de mieloma. Por lo general, esta variedad de mieloma (osteoesclerótico) afecta con mayor frecuencia a hombres más jóvenes que aquellos con mieloma múltiple. Los estudios de conducción nerviosa son consistentes con desmielinización y en el LCR se encuentra aumento en la proteinorraquia. Las lesiones óseas tienden a comprometer el esqueleto axial, las vértebras, las costillas y la pelvis. Otras manifestaciones encontradas en algunos de estos pacientes son: hepatomegalia (50% de los casos), hiperpigmentación, hipertricosis, ginecomastia, atrofia testicular y edema de las extremidades inferiores. Este grupo de síntomas es definido como el síndrome de POEMS, en el cual P es polineuropatía, O es organomegalia, E es endocrinopatía, M es la proteína M y S son los cambios de la piel.

OTRAS PARAPROTEINEMIAS ASOCIADAS CON LA PDIC

En aquellos casos en los cuales se identifique una paraproteína IgM deben buscarse anticuerpos dirigidos con-

tra la glucoproteína asociada de la mielina (GAM), ya que pacientes con anticuerpos anti-GAM tienden a una neuropatía menos debilitante pero más crónica que aquellos con la forma típica de PIDC, además de no beneficiarse tanto de la terapéutica con esteroides como los pacientes con PIDC. De hecho, muchos especialistas en enfermedades neuromusculares postulan que los pacientes con anticuerpos anti-GAM no deben tratarse con esteroides, porque los efectos secundarios de esta forma de tratamiento sobrepasan los pocos beneficios clínicos. La mayoría de los pacientes con paraproteinemias no tienen un trastorno hematológico de base. En estos casos se trata de gammapatía monoclonal de significado desconocido, y estos pacientes deben evaluarse periódicamente para detectar posibles neoplasias de origen hematológico. A pesar de múltiples intentos para subcategorizar las distintas formas de la PIDC basado en las características clínicas, fisiopatológicas o en los anticuerpos circulantes (p. ej., GALLOP, DADS), esta información tiene poco impacto en el momento de decidir la modalidad de tratamiento en estos pacientes (figura 12-5).

DIABETES Y LA PDIC

Un grupo muy importante de pacientes con PDIC es aquel en el cual coexiste la neuropatía diabética. En estos casos el diagnóstico de PDIC puede ser muy difícil porque las características clínicas de ambas entidades son muy similares. La neuropatía diabética también puede tener características de desmielinización en los estudios de conducción nerviosa, aunque el bloqueo de la conducción no se observa en pacientes con neuropatía diabética. El diagnóstico de PDIC en un paciente con diabetes por lo general depende de la aceleración inesperada de los déficit clínicos y de la respuesta positiva al tratamiento con inmunosupresores. Cuando se decide tratar con

corticosteroides a un paciente diabético, la glucosa sanguínea y el peso deben seguirse con cuidado, y en estos casos el beneficio del tratamiento debe siempre balancearse con los posibles efectos secundarios indeseables de los esteroides.

Tratamiento

Como se ha discutido antes, el tratamiento de los pacientes con PDIC se hace con esteroides administrados por vía oral o intravenosa. Estos pacientes también responden bien a la plasmaféresis y al tratamiento con IGIV como terapéutica de primera línea, cada una de las cuales tiene ventajas y desventajas. Aunque los corticosteroides son más baratos y se pueden administrar por vía oral, sus efectos tóxicos pueden ser devastadores. Una de las maneras de aliviar los efectos tóxicos de este fármaco es disminuir su dosis cada tercer día, además de utilizar agentes tales como la azatioprina y el micofenolato los cuales ayudan a disminuir la dosis de los corticosteroides. La IGIV es quizá menos tóxica que los corticosteroides, pero es muy cara y requiere de acceso endovenoso (Vermeulen, 2008). Por lo general, estos pacientes deben recibir una dosis de 2 g/kg/mes distribuida en 3 a 5 días de infusión. Aunque la plasmaféresis es la forma más efectiva de tratamiento de estos pacientes, no existen protocolos definidos. El médico debe determinar la frecuencia de la plasmaféresis basada no sólo en la respuesta clínica sino también en la tolerancia del paciente a esta modalidad de tratamiento. En general se recomiendan tres intercambios cada semana, los cuales pueden continuarse hasta por ocho semanas si se considera necesario. En estos pacientes debe tenerse especial cuidado con el desarrollo de anemia, la cual responde muy bien al tratamiento con complemento de hierro.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Neuropatía por difteria

Esta neuropatía es producida por la toxina del *Corynebacterium diphtheriae*. Su desarrollo depende de la gravedad de la infección y de la respuesta inmunitaria del paciente. En general la infección inicial se localiza en el tracto respiratorio superior, con mayor frecuencia en la bucofaringe. Los síndromes neuropáticos observados en estos pacientes son de dos tipos: polineuropatía generalizada tipo Guillain-Barré, la cual ocurre 8 a 12 semanas luego de la infección inicial, de tipo sensoriomotor y con complicaciones cardíacas en 66% de los casos, y mononeuropatía craneal con parálisis del paladar y alteraciones en la sensibilidad de la faringe y de la laringe. También puede observarse parálisis de la acomodación con conservación de la reacción al estímulo luminoso y compromiso de los músculos extraoculares y bulbares.

Neuropatía en el paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Un análisis de las diferentes complicaciones neurológicas en el paciente con VIH se hace en el capítulo de este

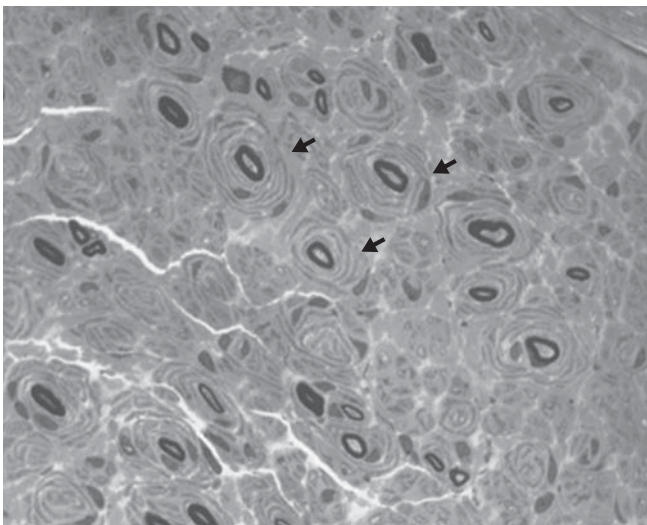


Figura 12-5. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Tinción de azul de toluidina en la biopsia de nervio de un paciente con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Nótese la presencia de bulbos en anillo de cebolla (flechas).

libro dedicado a las complicaciones neurológicas del VIH/SIDA. A continuación se presentan las características más importantes de las neuropatías más comunes en estos pacientes. En el cuadro 12-11 se resumen las formas más importantes de neuropatías asociadas al VIH/SIDA. Debe tenerse en cuenta que la polineuropatía simétrica distal y la polineurorradiculopatía lumbosacra-síndrome de cauda equina se presentan tarde en la evolución de la enfermedad, en contraste con la polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante, que ocurre en estadios tempranos. Las mononeuropatías y la mononeuritis múltiple pueden presentarse en cualquier momento.

Polineuropatía simétrica distal

Es la forma más común de neuropatía observada en pacientes con SIDA. Estas personas experimentan al inicio adormecimiento en los dedos de los pies que posteriormente compromete los dedos de las manos con dolores lancinantes o de tipo quemadura. Con frecuencia sólo el reflejo aquiliano se encuentra ausente y en ocasiones es posible encontrar debilidad muscular distal. El cambio patológico predominante en estos enfermos es degeneración axonal con focos inflamatorios perineurales. Se considera que esta forma de neuropatía es la consecuencia del efecto de factores tóxicos, metabólicos y nutricionales que se encuentran presentes en estados avanzados del SIDA.

Neuropatía autonómica relacionada con el VIH

Esta forma de neuropatía se presenta en algunos pacientes con polineuropatía simétrica distal. Estas personas muestran manifestaciones autonómicas prominentes, tales como hipotensión postural, disminución de la diaforesis, diarrea, disfunción eréctil y disfunción vesical.

Polirradiculopatía-síndrome de cauda equina relacionado con el VIH

Algunos pacientes con SIDA presentan una paraparesia rápidamente progresiva, con nivel sensitivo y retención urinaria. En el LCR se encuentran pleocitosis a expensas de los polimorfonucleares, hiperproteinorraquia e hipogluorraquia. Un grupo significativo de estas personas presentan infección por citomegalovirus con edema e inflamación de las raíces lumbosacras y cuerpos de inclusión de citomegalovirus en las células de Schwann. En los estudios de imágenes por resonancia magnética con gadolinio se observa realce de las raíces nerviosas de la cauda

equina. El tratamiento de estos pacientes se realiza con ganciclovir 2.5 mg cada 8 h durante 10 días, seguido por una dosis de mantenimiento de por vida de 2.5 mg/kg cada 8 h durante 5 días cada semana. Como alternativa se puede utilizar foscarnet 60 mg/kg 3 veces al día durante 3 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de 90 mg/kg/día por el resto de la vida.

Polineurorradiculopatía inflamatoria desmielinizante

Esta forma de polineuropatía puede ser aguda o crónica y se presenta con mayor frecuencia en el momento de la seroconversión. Aunque los datos clínicos y electrofisiológicos son indistinguibles de los descritos en pacientes con polineurorradiculopatías desmielinizantes sin infección por VIH, la presencia de más de 25 células en el LCR siempre debe sugerir el diagnóstico de infección por este retrovirus. El tratamiento de elección para estos pacientes se realiza con IGIV.

Otras neuropatías observadas en el paciente con infección por VIH

Otras formas de compromiso del nervio periférico observadas en estos pacientes son mononeuropatías por sífilis, herpes zoster o infiltración linfomatosa. También pueden observarse radiculitis por herpes zoster y una neuropatía sensorial que a menudo se manifiesta como un síndrome atáxico.

POLINEUROPATÍAS AXONALES

Las polineuropatías axonales pueden ser agudas o crónicas, y pueden tener síntomas de preferencia motores, sensitivos o sensitivos y motores.

Porfiria

Las porfirias son un grupo de seis trastornos hereditarios caracterizados por defectos en la biosíntesis del hemo. Según el sitio de disfunción enzimática, se dividen en hepáticas y eritropoyéticas. Las formas hepáticas son la intermitente aguda (deficiencia de porfobilinógeno desaminasa), la variegata (deficiencia de protoporfobilinógeno oxidasa), la coproporfiria hereditaria (deficiencia de coproporfobilinógeno oxidasa) y la porfiria cutánea tardía. Sólo las tres primeras ocasionan complicaciones neurológicas. La porfiria intermitente aguda es un trastorno autosómico dominante en el cual se observa una neuropatía de predominio motor que con frecuencia afecta los músculos bulbares, faciales y de los miembros superiores. En los miembros inferiores, los músculos que con mayor frecuencia se afectan son los dorsiflexores del pie. En ocasiones es posible observar una parálisis ascendente con compromiso respiratorio similar a la descrita en pacientes con el SGB. También es posible encontrar compromiso autonómico con taquicardia, hipertensión, hipotensión postural y retención urinaria. Algunos pacientes presentan síntomas sensoriales en la porción anterior del tórax. Una cantidad significativa de enfermos presenta alteraciones

Cuadro 12-11. Neuropatías asociadas a la infección por el VIH

Polineuropatía simétrica distal
Neuropatía autonómica
Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante
Polirradiculopatía lumbosacra-síndrome de cauda equina relacionado con el VIH
Neuropatía sensorial
Mononeuropatías relacionadas con el VIH
Mononeuropatía múltiple
Neuropatía craneal
Vasculitis del nervio periférico
Neuropatía de las extremidades

neuropsiquiátricas (confusión, delirio, psicosis) y convulsiones. Los estudios electrofisiológicos demuestran compromiso axonal. Para el tratamiento debe mantenerse un consumo nutricional adecuado, manejo temprano de las infecciones, evitar los fármacos que puedan desencadenar un ataque (cuadro 12-12) e incrementar el consumo de carbohidratos durante el ataque (300 a 500 mg/día y hematina 3 mg/kg/día).

Neuropatía producida por el uso de agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos que con mayor frecuencia producen neuropatía son el taxol, el cisplatino, la vincristina y la vinblastina. El taxol produce acumulación de microtúbulos en las neuronas de los ganglios sensoriales. La neuropatía observada en estos pacientes es de manera predominante sensitiva, con una distribución de tipo media y guante, y con preservación de la propiocepción y de la fuerza muscular. El cisplatino se une al DNA y, al igual que el taxol, produce una neuropatía sensitiva, pero a diferencia de éste también compromete la propiocepción en las extremidades superiores. La vincristina y la vinblastina generan una neuropatía mixta, sensorial y motora, en ocasiones con manifestaciones autonómicas prominentes (estreñimiento, íleo y atonía vesical). Es frecuente observar debilidad distal, en particular en las extremidades inferiores.

Neuropatía por nitrofurantoína

Éste es un medicamento a menudo utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Aun en dosis terapéuticas, su uso se encuentra relacionado en algunos pacientes con el desarrollo de una polineuropatía senso-

riomotora de curso crónico. En ocasiones es posible observar un cuadro similar al SGB, con compromiso axonal primario. Si el fármaco se retira temprano luego de iniciados los síntomas, es posible obtener una buena recuperación.

Neuropatía de cuidado crítico

Aunque el concepto de "neuropatía de cuidado crítico" todavía es debatido por algunos, es claro que una cantidad significativa de pacientes en la unidad de cuidados intensivos presentan síntomas y signos de neuropatía que se puede manifestar como parálisis o imposibilidad para respirar sin el ventilador. Se estima que de los pacientes en sepsis o con falla multiorgánica en la unidad de cuidados intensivos, 70% tienen signos electrofisiológicos y 30% tienen manifestaciones clínicas de neuropatía (Khan *et al.*, 2008). La incidencia de esta forma de neuropatía aumenta cuando el paciente ha pasado más de cuatro semanas en la unidad de cuidados intensivos, en especial con el diagnóstico de sepsis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dificultad para respirar sin asistencia del ventilador y debilidad distal en las extremidades. Por lo general, los nervios craneales están preservados, aunque en ocasiones es posible encontrar debilidad facial moderada. Los reflejos están reducidos o incluso ausentes en 75% de los pacientes. El LCR es normal y los estudios neurofisiológicos documentan una neuropatía axonal. En pacientes en quienes es difícil suspender la ventilación asistida deben excluirse otras posibilidades tales como miastenia grave, SGB o el efecto de fármacos bloqueadores de la unión neuromuscular.

NEUROPATÍAS SENSORIALES

Las neuropatías sensoriales se dividen en hereditarias y adquiridas. Las adquiridas se dividen en neuropatías de fibras largas (con ataxia sensorial) y neuropatías de fibras pequeñas (con dolor neuropático y termoanalgesia). Las neuropatías atáxicas (de fibras grandes) se caracterizan por pérdida significativa de la cinestesia. En este grupo se encuentran la neuropatía carcinomatosa sensorial, la neuropatía idiopática sensorial y la ganglionitis relacionada con el síndrome de Sjögren. La neuropatía idiopática sensorial es considerada por algunos como el síndrome neuropático sensorial más frecuente; su curso es agudo, subagudo o crónico, y se distingue de la neuropatía por cáncer por su curso clínico, el menor compromiso de fibras pequeñas, LCR normal y ausencia de otras manifestaciones de compromiso del sistema nervioso central y de anticuerpos antineuronales. El síndrome de Sjögren es la segunda causa más frecuente de neuropatía sensorial; se presenta más a menudo en pacientes del sexo femenino y se caracteriza por infiltrado linfocitario en los ganglios de la raíz dorsal. Debe tenerse en cuenta la existencia de una neuropatía sensorial en pacientes con consumo elevado de piridoxina, quienes presentan degeneración y pérdida de las neuronas sensoriales primarias. A continuación se hace un análisis más detallado de las neuropatías sensoriales por cáncer.

Cuadro 12-12. Medicamentos contraindicados en el paciente con porfiria

Alcohol
Anfetaminas
Barbitúricos
Carbamazepina
Cloranfenicol
Clordiazepóxido
Danazol
Ergot
Estrógenos
Furosemida
Griseofulvina
Hidrocloruro de imipramina
Meprobamato
Metildopa
Pentazocina
Fenitoina
Sulfonamidas
Tetraciclina
Teofilina
Tolbutamida
Ácido valproico

Neuropatía paraneoplásica sensorial

En el capítulo dedicado al estudio de las complicaciones neurológicas del cáncer se presenta un análisis detallado de los diferentes síndromes paraneoplásicos. En este apartado se tratará de manera especial el compromiso del nervio periférico en pacientes con cáncer. La expresión "neuropatía paraneoplásica sensorial" se ha descrito en pacientes de edad media o avanzada, generalmente del sexo femenino (relación mujer/hombre de 3:1), que en 90% de los casos presentan un tumor de células pequeñas del pulmón, carcinoma del ovario o linfoma. Los síntomas son asimétricos y se pueden desarrollar en días o meses (Vernino *et al.*, 2007; Vernino, 2007; Vernino, 2006). Las principales manifestaciones clínicas son hipoestesia, disestesias dolorosas o dolor lancinante que comienza en una extremidad y luego pasa a los cuatro miembros. Estos enfermos presentan deterioro global de todas las funciones sensoriales con ataxia sensorial y pseudoatetosis de las extremidades superiores; sus reflejos están disminuidos o ausentes y su fuerza es normal o levemente disminuida. Algunos también presentan signos de disfunción autonómica y su LCR es con frecuencia anormal con pleocitosis moderada y elevación de las proteínas. En ocasiones, enfermos con neuropatía sensorial y encefalopatía, problemas de la motilidad gástrica, o ambas, presentan un anticuerpo en el plasma y en el LCR llamado anticuerpo antineuronal nuclear (anti-Hu), el cual reacciona con proteínas de 35 a 40 kDa localizadas en el núcleo de las neuronas del sistema nervioso central, los ganglios de la raíz dorsal y el plexo mientérico. En los estudios de anatomía patológica de los pacientes con neuropatía sensorial paraneoplásica se encuentran degeneración de los ganglios de la raíz dorsal con infiltrado inflamatorio mononuclear, pérdida de las neuronas sensoriales y degeneración de las raíces posteriores, los nervios sensoriales periféricos y las columnas posteriores de la médula espinal. El pronóstico de estos pacientes es bastante desfavorable y, en ocasiones, el tratamiento de la neoplasia de base puede proporcionar algún control de los síntomas de neuropatía.

Neuropatía por sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que puede presentarse con compromiso del nervio periférico hasta en 5% de los pacientes. Los síndromes neuropáticos observados con mayor frecuencia en estos casos son: mononeuropatía craneal (por lo general se compromete el VII par craneal y algunas veces los IX, X y XII pares craneales), mononeuropatía espinal y polineuropatía sensoriomotora.

NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO

Los nervios periféricos pueden comprometerse por atrapamiento en diferentes estructuras anatómicas a lo largo de su trayecto en las extremidades y en la cintura pélvica y escapular. A continuación se tratan las neuropatías

por atrapamiento encontradas con mayor frecuencia en la práctica clínica.

Síndrome del túnel del carpo

El túnel del carpo está compuesto dorsal y lateralmente por los huesos del carpo, y en su cara ventral se encuentra recubierto por el ligamento transversal del carpo. A través de él pasan nueve tendones de los músculos flexores de los dedos y el nervio mediano. El atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo se observa con más frecuencia en mujeres de edad media y la causa más común es tenosinovitis inespecífica de los flexores. Otras causas son traumatismo, embarazo, hipotiroidismo, sangrado producido por el uso de anticoagulantes, amiloidosis, tumores y deficiencia de piridoxina. La mayoría de los pacientes experimentan parestesias y dolor intermitente en la distribución del nervio mediano, en especial durante la noche. Algunos presentan hipoestesia con debilidad y dolor constante. En algunas ocasiones estas personas refieren alivio de los síntomas sacudiendo la mano o colocándola en agua fría. En casos extremos se puede observar atrofia de la eminencia tenar con debilidad, dolor y compromiso sensitivo. En algunos casos el dolor se irradia al codo o incluso al hombro. El examen neurológico puede ser normal; sin embargo, en algunas ocasiones es posible encontrar hipoestesia en la distribución del nervio mediano con preservación del triángulo palmar. La prueba de Tinel tiene una sensibilidad del 60% y consiste en una sensación de "corrientazo" en el área inervada por el nervio mediano al percutir la superficie volar de la muñeca. La prueba de Phalen tiene una sensibilidad del 80% y consiste en la reproducción de los síntomas en la mano cuando el paciente flexiona la muñeca durante 30 a 60 seg. En el estudio motor es importante valorar la fuerza en el *abductor pollicis brevis*. En casos avanzados también es posible encontrar debilidad en la oposición del pulgar. Para el tratamiento de estos pacientes se recomienda el manejo de la causa de base (p. ej., hipotiroidismo, acromegalia, entre otros), la inmovilización de las muñecas durante la noche con el uso de férulas y un esquema corto de antiinflamatorios no esteroideos. Los casos refractarios al tratamiento inicial pueden mejorar luego de la inyección local de esteroides y, en ocasiones, después de la administración de diuréticos cuando los síntomas aparecen en el periodo premenstrual. Para la inyección de esteroides se recomienda mezclar 1 a 2 mL de lidocaína al 1% con 20 mg de metilprednisolona. Su administración está contraindicada en pacientes con debilidad, compromiso sensitivo o atrofia muscular de la eminencia tenar. El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos con respuesta deficiente al tratamiento médico, evidencia clínica de atrofia de la eminencia tenar y compromiso sensitivo y motor persistente (indicación relativa).

Atrapamiento del nervio cubital

El atrapamiento del nervio cubital en el codo, generalmente producido por compresión mecánica del nervio sobre el túnel cubital o por traumatismo, se caracteriza

por hipoestesia en la región del nervio cubital, con frecuencia acompañados por un dolor lancinante en la mano y en el quinto dedo al flexionar el codo. Estos síntomas mejoran cuando el paciente extiende el codo. El nervio cubital también se puede atrapar en la muñeca al nivel del canal de Guyon. Las causas más comunes de atrapamiento en este nivel son traumatismo repetitivo, fracturas, artritis reumatoide, trombosis de la arteria cubital y tumores. Estos pacientes suelen presentar dolor en la muñeca, que se irradia al antebrazo o a los dedos de las manos. Los síntomas empeoran durante la noche y mejoran con el reposo. En pacientes con trombosis de la arteria cubital el dolor empeora con el frío. El tratamiento depende de la causa; mientras el reposo y la inmovilización son suficientes en algunos pacientes, en otros es necesario practicar una descompresión quirúrgica.

Atrapamiento del nervio radial

El nervio radial puede atraparse con mayor frecuencia al nivel de la axila o en la parte media del brazo. El atrapamiento en la axila es común en pacientes que utilizan muletas, en aquellos con traumatismo repetitivo en la axila o con compresión externa por un tiempo prolongado ("síndrome del sábado por la noche") o los que han mantenido el brazo en hiperabducción por un periodo prolongado (p. ej., durante una cirugía). Estos pacientes presentan debilidad en los músculos *braquioradialis* y *triceps* con dificultad para la flexión y supinación del codo. La compresión del nervio en la parte media del brazo se observa con más frecuencia luego de compresión externa ("síndrome del sábado por la noche") o luego de una intervención quirúrgica. Se caracteriza por una muñeca caída con preservación de la función del tríceps.

Atrapamiento del nervio femoral cutáneo lateral (meralgia parestésica)

Caracterizada por la presencia de parestesias en la parte alta y lateral del muslo, la meralgia parestésica es causada por atrapamiento del nervio al nivel del canal inguinal, bien sea por traumatismo, sobrepeso o alteraciones anatómicas congénitas. En ocasiones los síntomas son dolorosos y pueden reproducirse por percusión o compresión del canal inguinal.

man en la octava semana del desarrollo, mientras que la unión neuromuscular lo hace entre las semanas 9 y 10. En la última etapa de este proceso, las fibras musculares comienzan a diferenciarse como tales en los humanos a partir de la semana 18 de la gestación.

CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES DE LAS FIBRAS MUSCULARES

Las fibras musculares son de dos tipos, I y II. Las fibras de tipo I, también conocidas como de contracción lenta, son resistentes a la fatiga y de color rojo; tienen un alto contenido de lípidos, que contrasta con una baja concentración de glucógeno, y en presencia de tinciones oxidativas (NADPH y SDH) presentan un color oscuro; poseen muchas mitocondrias y una banda Z amplia. Por el contrario, las fibras del tipo II son blancas, de contracción rápida, con baja concentración de lípidos pero alto contenido de glucógeno, además de pocas mitocondrias y una banda Z ancha. En presencia de tinciones oxidativas tienen un color claro.

PARÁLISIS PERIÓDICAS

Generalidades

Éstas son entidades que se relacionan con alteraciones en los niveles de potasio sérico durante las crisis de debilidad. Se clasifican en hipopotasémicas e hiperpotasémicas (K^+ sensitivas; cuadro 12-13).

Parálisis periódica hipopotasémica

Esta enfermedad, causada por la mutación de un par único de bases del canal de sodio, se hereda con un patrón autosómico dominante (Sansone *et al.*, 2008). Los pacientes que la presentan pueden tener niveles de potasio normales durante los episodios de debilidad. Es la respuesta a los factores que disminuyen el potasio lo que caracteriza esta forma de parálisis periódica. Los enfermos experimentan debilidad al levantarse o después de descansar luego del ejercicio. Por lo general, la debilidad está limitada a las extremidades. Una característica importante de esta variedad de enfermedades es que no comprometen los músculos bulbares y diafragmáticos, lo cual es útil para diferenciar esta entidad de

ENFERMEDADES MUSCULARES

EMBRIOGÉNESIS Y DESARROLLO MUSCULAR

Los mioblastos, células iniciales en la embriogénesis del desarrollo muscular, se fusionan para formar microtúbulos entre las semanas 10 y 30 del desarrollo. Los microtúbulos forman entonces unidades independientes rodeadas por una membrana basal a la que se adhieren las células satélites. Los nervios intramusculares se for-

Cuadro 12-13. Clasificación de las parálisis periódicas primarias

Hipopotasémicas

- Parálisis periódica hipopotasémica
- Parálisis periódica tiorotóxica
- Paramiotonía congénita

Hiperpotasémicas

- Parálisis periódica hipopotasémica
- Parálisis periódica normopotasémica
- Parálisis periódica paramiotónica

otras formas de síndromes de debilidad agudos. Los niveles de potasio pueden ser normales durante el ataque, y pueden observarse cantidades más bajas en las fases más tempranas del episodio de debilidad. Los ataques de debilidad ocurren con intervalos mayores que los de la forma hiperpotasémica y en general son más graves. En los estudios de patología se encuentran vacuolas centrales, prominentes en especial durante las crisis de debilidad, las cuales aparecen en la mayor parte de los casos entre el segundo y tercer decenios de la vida. La administración de glucosa por vía oral (2 g/kg) o de insulina (10 a 20 U subcutáneas) puede provocar el ataque. En los estudios de electromiografía es posible observar una respuesta que refleja disminución de la excitabilidad y del potencial de membrana durante el periodo asintomático. El tratamiento del episodio agudo se realiza con cloruro de potasio en una dosis de 15 a 30 mEq/L cada 30 a 60 min. La debilidad en el periodo interictal mejora de manera considerable con la administración de acetazolamida 125 a 1 500 mg/día.

Parálisis periódica hiperpotasémica

Esta entidad, heredada con un patrón autosómico dominante, se ha relacionado con una mutación localizada en el cromosoma 17q. Los ataques de debilidad son menos graves que en la forma hipopotasémica y pueden ocurrir con mucha frecuencia, en ocasiones varias veces al día. Aunque los valores de potasio sérico pueden ser normales al comenzar el episodio, en una cantidad grande de pacientes esos valores son elevados en el momento de máxima debilidad. Se estima que en 90% de los casos los episodios aparecen por primera vez en los primeros 10 años de vida. Por lo general, los ataques ocurren durante el reposo luego del ejercicio y se precipitan por el ayuno prolongado. Durante el estudio electromiográfico se observa miotonía en una proporción considerable de pacientes. Aunque los episodios de debilidad son de corta duración, la administración de 1 a 2 g de glucosa con 10 a 20 unidades subcutáneas de insulina cristalina puede aliviar la crisis. La inhalación de agonistas β -adrenérgicos (salbutamol) y el uso de agentes caluréticos y acetazolamida son también útiles en algunos pacientes (Fontaine *et al.*, 1990). En la mayoría de los pacientes los síntomas mejoran espontáneamente.

Parálisis periódica tirotóxica

Esta entidad, observada con mayor frecuencia entre japoneses, se cree que es causada por la migración del K^+ intracelular con disminución de la actividad de la bomba de calcio durante los ataques. Los episodios se asocian con hipopotasemia y son clínicamente similares a los observados en pacientes con parálisis periódica hipopotasémica. El tratamiento se realiza con base en la corrección del trastorno tiroideo de base y, en algunos casos, con la administración de potasio. La gravedad de los ataques es proporcional a la del trastorno tiroideo.

MIOPATÍAS NECROSANTES E INFLAMATORIAS

Aunque las miopatías necrosantes pueden tener características patológicas diversas, pueden ser la causa de un síndrome de debilidad agudo-subagudo. Las miopatías inflamatorias, que en su mayor parte tienen una etiología desconocida, comparten algunos hallazgos en los estudios de patología, así como en sus manifestaciones clínicas y paraclínicas. En el cuadro 12-14 se resumen las miopatías necrosantes más importantes.

POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

Generalidades

La polimiositis (PM) es una enfermedad caracterizada por infiltrado inflamatorio acompañado por degeneración de las fibras musculares (figura 12-6). La incidencia es de 5 a 10:1 000 000 de personas, con una distribución bimodal; tiene un primer pico en la niñez y otro en el quinto decenio de la vida. Por otra parte, el término "dermatomiositis" (DM) describe cambios inflamatorios que afectan la piel y el músculo. El mayor número de casos de polimiositis-dermatomiositis (PM-DM) se observa entre los 45 y 65 años de edad y es más frecuente en mujeres. La PM se ha asociado en personas caucásicas con los HLA-DR3 y HLA-B8, mientras que la DM no se ha asociado con ninguna forma de HLA en particular. La PM es una enfermedad autoinmunitaria del músculo en la cual el antígeno es el músculo mismo (Pipitone y Salvarani, 2007). En contraste, la DM es una vasculitis en la cual la respuesta inflamatoria se encuentra concentrada alrededor de los vasos sanguíneos.

Etiología

La PM es una enfermedad autoinmunitaria. Se ha postulado la existencia de un mecanismo inmunológico iniciado por las células T y mediado por el complejo de ataque de membrana (C5b-C9). En cerca de 30 a 40% de los pacientes con PM-DM se han identificado anticuerpos dirigidos contra componentes citoplasmáticos importantes para la síntesis de proteínas (anticuerpos específicos para miositis). El más conocido de estos anticuerpos está dirigido contra la molécula de histidil-tRNA sintetasa (anti Jo-I). Por lo general, los pacientes con este anticuerpo tienen un sinnúmero de síntomas que incluyen miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenóme-

Cuadro 12-14. Clasificación de las miopatías necrotizantes

Polimiositis-dermatomiositis
Otras miopatías inflamatorias
Miopatía subaguda por alcohol
Medicaciones: emetina, β -bloqueadores, clofibrato, heroína, ácido ϵ -aminocaproico
Miopatía por infecciones: triquinosis

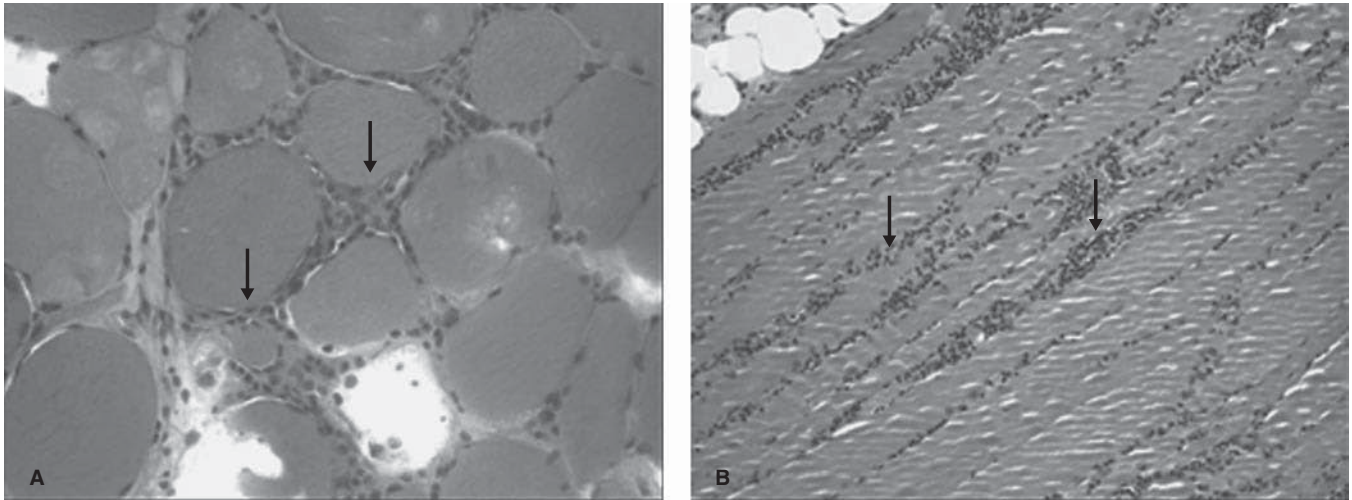


Figura 12-6. Polimiositis. Biopsia muscular en un paciente con polimiositis demostrando la presencia de células inflamatorias rodeando fibras no necróticas (flechas en A) y de necrosis segmentaria (flechas en B).

no de Raynaud. En alrededor de 24% de los pacientes la PM-DM se asocia con enfermedades del tejido conectivo; igualmente en cerca de 25% de los pacientes con DM se encuentran tumores malignos, con mayor frecuencia de la mama, del pulmón, de los ovarios, del páncreas, de la piel, del colon y de la próstata. No se ha encontrado una relación clara entre cáncer y DM. La asociación entre la DM y el cáncer se ha observado en los adultos, y ésta no se encuentra en la forma infantil.

Patología

En pacientes con DM se observa un infiltrado perivascular en los septos interfasciculares con depósito de anticuerpos en los vasos sanguíneos. En 90% de los pacientes jóvenes y en 50% de los mayores es posible observar atrofia perifascicular en la biopsia muscular. En los capilares de estos pacientes se han identificado depósitos del complejo de ataque de membrana C5b-C9 (Mimori *et al.*, 2007). En la PM, por el contrario, se observa un infiltrado endomisial de linfocitos y células plasmáticas sin depósito de anticuerpos o cambios microvasculares (figura 12-7).

Clínica

En pacientes con DM el inicio del cuadro clínico es por lo general subagudo y está caracterizado por debilidad de distribución proximal que también puede afectar los músculos flexores del cuello. Estas personas pueden presentar disfagia, dolor muscular inducido por el ejercicio, artralgias y dolor muscular inducido por la palpación. Los reflejos tendinosos pueden estar disminuidos. El compromiso cardíaco y de la musculatura craneal es muy raro. Un número significativo de pacientes presentan un exantema cutáneo (heliotropo) de color púrpura distribuido en las mejillas, los párpados y el puente de la nariz. Algunos también pueden presentar edema perior-

bitario y en la región pretibial, al igual que pápulas violáceas y eritematosas sobre las prominencias óseas (signo de Gottron). Otras características de esta entidad son calcificaciones subcutáneas de las manos y los brazos, infartos y telangiectasias periungueales y compromiso pulmonar intersticial, en particular en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1. Los enfermos con PM presentan debilidad proximal en brazos y piernas y, algunos de ellos, en los músculos flexores del cuello. La disfagia es

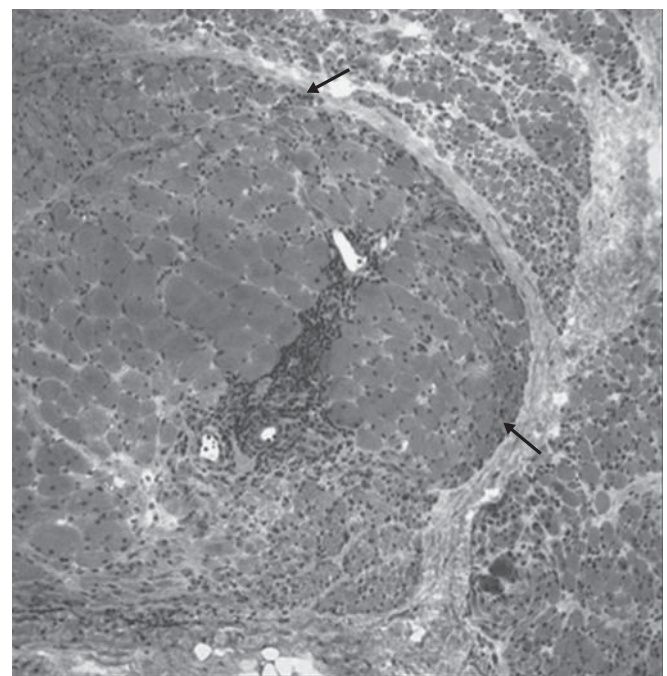


Figura 12-7. Dermatomiositis. Biopsia muscular en un paciente con dermatomiositis. Note la presencia de inflamación perivascular con atrofia perifascicular (flechas).

un hallazgo bastante común. No hay manifestaciones cutáneas y, al igual que en la dermatomiositis, el compromiso extraocular y de los músculos craneales es extremadamente raro.

Diagnóstico

Pese a que los niveles de CPK no se correlacionan de manera consistente con la actividad de la enfermedad, son un indicador bastante sensible de necrosis en PM y DM. No obstante lo anterior, debe considerarse que cerca de 33% de estos pacientes pueden presentar niveles de CPK normales. En 80% de los casos el electromiograma revela aumento en la actividad de inserción con fibrilaciones y ondas positivas. La biopsia muscular es esencial para un diagnóstico exacto. En la DM se observa inflamación perivascular con atrofia de fibras alrededor del fascículo (atrofia perifascicular). En la PM el infiltrado es endomisial con necrosis y artrofia distribuidas más difusamente.

Tratamiento

Aunque no hay estudios controlados extensos sobre el tratamiento específico de las miopatías inflamatorias, sí existe consenso general en cuanto al beneficio obtenido con la administración de corticosteroides e inmunosupresores. Se consideran factores de mal pronóstico una neoplasia o enfermedad del tejido conectivo, edad avanzada y el retraso en el inicio de la terapéutica con corticosteroides. Se calcula que 66% de los pacientes que reciben esteroides mejoran por completo en un plazo de tres años. En general se recomienda administrar prednisona en una dosis de 60 mg por vía oral una vez al día durante 4 a 8 semanas. Es importante establecer un plan de retiro de los esteroides para evitar su toxicidad. En aquellos pacientes con una mala respuesta, los esteroides deben suspenderse en forma progresiva. Existe una tendencia cada vez mayor a iniciar con agentes conservadores de esteroides (p. ej., azatioprina) en aquellos pacientes que responden bien a esta modalidad de tratamiento, ya que esta combinación disminuye la incidencia de efectos secundarios. En aquellos pacientes que no responden bien a la administración de esteroides se recomienda el uso de IGIV o de agentes citotóxicos. Al respecto, cada vez una mayor cantidad de pacientes con PM/DM son tratados con metotrexato o ciclofosfamida.

MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Aunque de manera tradicional se ha considerado a la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) como una neuropatía inflamatoria, en realidad es una enfermedad degenerativa del músculo. Los infiltrados inflamatorios en esta entidad son escasos en los estudios de anatomía patológica, y el diagnóstico histológico se basa en la presencia de vacuolas que contienen proteínas ubiquitinadas (figura 12-8). La mayoría de los pacientes tienen más de 50 años y la relación hombre/mujer es 3:1. Clíni-

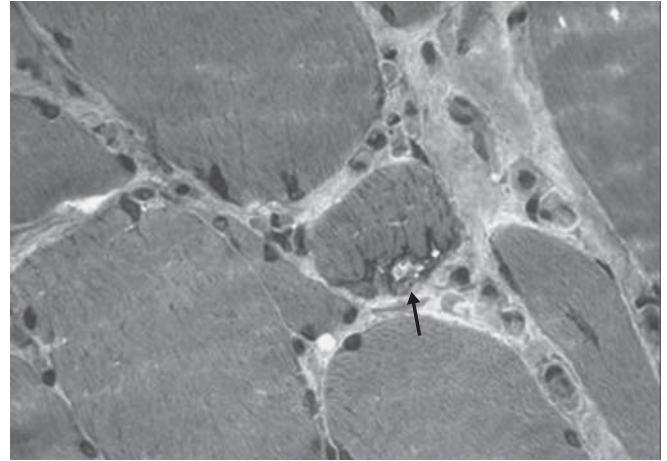


Figura 12-8. Miositis por cuerpos de inclusión. Tinción de gomori tricrómico en una biopsia muscular de un paciente con miositis por cuerpos de inclusión. Note la presencia de vacuolas con anillo (*rimmed vacuoles*; flecha).

camente la MCI se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva muchas veces asimétrica, que compromete de manera primaria los músculos flexores de los dedos y los cuádriceps. La queja de caídas frecuentes siempre debe llevar al médico a la sospecha de una MCI. Los reflejos están disminuidos o ausentes, y los niveles de CPK son normales o marginalmente elevados. En el electromiograma es posible documentar actividad espontánea, con potenciales de unidad motora de corta y larga duración (potenciales mixtos), muchas veces poli-fásicos. En contraste con los pacientes con PM y DM, la respuesta de las personas con MCI a la terapéutica con agentes inmunosupresores es muy mala (Lotz *et al.*, 1989). Aunque se ha postulado que estos pacientes pueden tener una buena respuesta con la administración de IGIV, lo cierto es que ésta es una enfermedad que hasta el momento es intratable.

MIOPATÍAS TÓXICAS

El consumo de alcohol y de algunos fármacos se ha relacionado con el desarrollo de miopatía, de las cuales las características se resumen a continuación.

Alcohol

La ingestión aguda de alcohol puede producir destrucción muscular con mioglobulinuria, que, al menos en parte, se ha relacionado con hipopotasemia e hipofosfatemia. En estos casos se presenta un marcado aumento en los niveles de CPK y en el electromiograma y la biopsia existe evidencia de destrucción muscular. También puede observarse una forma crónica de miopatía con el consumo de alcohol. En estos casos es frecuente el hallazgo de debilidad y atrofia muscular. En los estudios de patología de estos pacientes se observa atrofia muscular sin evidencia de destrucción activa (Urbano-Márquez *et al.*, 1989).

Fármacos

Las estatinas son los fármacos que con mayor frecuencia inducen miopatía. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia que también pueden producir miopatía son el gemfibrozil, la niacina y el clofibrato. La combinación de estos agentes (p. ej., gemfibrozil y lovastatina) con ciclosporina A también puede generar un cuadro de debilidad rápidamente progresivo. Otros fármacos que con frecuencia producen este efecto son los corticosteroides, que producen atrofia de las fibras musculares de tipo II. En estos pacientes los niveles de CPK son normales y el EMG puede ser normal o mostrar sólo algunos cambios miopáticos. La miopatía inducida por el uso de esteroides depende de las dosis utilizadas y del periodo durante el cual el paciente recibe la terapéutica. El ejercicio puede prevenir, mejorar la debilidad, o ambos, asociada con el uso de esteroides. La coadministración de esteroides y agentes curariformes a un paciente con miopatía inducida por esteroides puede ocasionar un cuadro de debilidad grave y rápidamente progresivo. Lo mismo se ha observado en pacientes en sepsis recibiendo esteroides.

MIOPATÍAS SECUNDARIAS A TRASTORNOS ENDOCRINOS Y DE ELECTRÓLITOS

Los trastornos endocrinos que producen miopatía son: hipertiroidismo e hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, resistencia a la vitamina D e hipersuprarrenalismo. En los pacientes con hipertiroidismo la debilidad muscular afecta con mayor frecuencia los miembros inferiores. Las mialgias y los calambres son poco frecuentes y los niveles de CPK por lo general son normales. En pacientes con hipertiroidismo se pueden observar otras anomalías neuromusculares, tales como mioquimia, miopatía bulbar aguda, miopatía ocular y parálisis periódica hipopotasémica. Por otra parte, cerca de 25% de los pacientes con hipotiroidismo desarrollan debilidad muscular proximal en ocasiones acompañada de atrofia muscular, mioedema, calambres, enlentecimiento de los reflejos e hipertrofia muscular. La incidencia de miopatía en pacientes con enfermedad de Cushing es casi de 90% y se ha relacionado con el efecto catabólico de los esteroides sobre las proteínas musculares. Los trastornos hidroelectrolíticos relacionados con miopatía crónica son la hipocalcemia e hipercalcemia, la hiponatremia y la hipopotasemia. El uso crónico de agentes caluréticos produce una miopatía necrosante, que se manifiesta clínicamente como un síndrome de debilidad subagudo-crónico. También ocurren cambios vacuolares en las fibras musculares y elevación de la CPK. La hiponatremia se ha relacionado con signos de irritabilidad neuromuscular, incluyendo fasciculaciones y debilidad. En pacientes hipocalcémicos puede observarse tetania latente evidenciada por los signos de Chvostek y de Trousseau, mientras que en los hipercalcémicos se observan disminución de la excitabilidad neuromuscular y debilidad.

MIOPATÍAS RELACIONADAS CON TRASTORNOS METABÓLICOS

En general, los síntomas neuromusculares secundarios a un trastorno metabólico son dinámicos y se manifiestan en la mayor parte de los casos como intolerancia al ejercicio. No obstante, otras enfermedades metabólicas (p. ej., deficiencia de maltasa ácida) pueden causar debilidad progresiva de los músculos proximales.

MIOPATÍAS RELACIONADAS CON TRASTORNOS DE LA GLUCÓLISIS

La deficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle) es una entidad autosómica recesiva, aunque algunas veces puede ser autosómica dominante, producida por una anomalía en el cromosoma 11 que se caracteriza por fatiga, rigidez muscular y calambres inducidos por el ejercicio, generalmente acompañados de pigmentos oscuros en la orina. En algunas personas es posible observar insuficiencia respiratoria que en ocasiones puede ocasionar la muerte sin otra manifestación. La mayoría de estos pacientes presentan niveles de CPK elevados, y el electromiograma demuestra ondas de fibrilación con ondas positivas y potenciales miopáticos. Los pacientes con esta enfermedad con frecuencia presentan el fenómeno del "segundo impulso" en el cual estas personas ganan fuerza después de un periodo corto de ejercicio. En la biopsia muscular se observan vacuolas localizadas en el subsarcolemma, positivas para la coloración de PAS. Las pruebas bioquímicas para fosforilasa en el músculo son negativas. La deficiencia de fosfofructocinasa (enfermedad de Tauri) también es una entidad autosómica recesiva que afecta en especial a los hombres y es producida por una anomalía en el cromosoma 1. Se caracteriza por episodios severos de intolerancia al ejercicio, con frecuencia acompañados por hemólisis e ictericia secundarias a la falta de fosfofructocinasa en los eritrocitos.

Deficiencia de maltasa ácida

Esta entidad, algunas veces indistinguible de una distrofia muscular, se caracteriza por debilidad muscular progresiva sin intolerancia al ejercicio (DiMauro y Eastwood, 1977; DiMauro *et al.*, 1984). Se hereda como un mecanismo autosómico recesivo y la anomalía genética parece estar ubicada en el cromosoma 17. El electromiograma revela la presencia de actividad espontánea anormal, en particular en los músculos paraespinales del área lumbosacra. La producción de ácido láctico luego del ejercicio de los músculos del antebrazo es normal. En la biopsia muscular de estos pacientes se observan abundantes vacuolas con material positivo en la tinción de PAS, el cual en los estudios de microscopía electrónica se identifica como glucógeno (figura 12-9).

MIOPATÍAS RELACIONADAS CON TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los dos defectos del metabolismo de los lípidos que con mayor frecuencia se han relacionado con miopatía son la

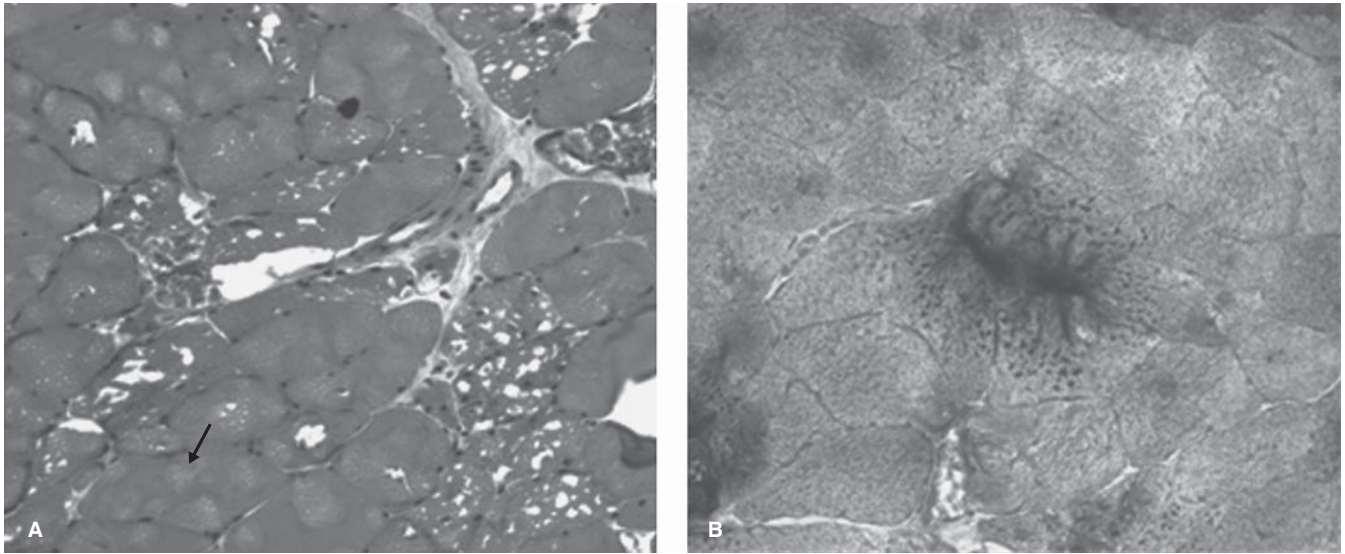


Figura 12-9. Deficiencia de maltasa ácida. Tinciones de hematoxiina y eosina (A) y PAS (B) en una biopsia muscular de un paciente con deficiencia de maltasa ácida. Nótese la presencia de inclusiones citoplasmáticas amorfas (flecha en A) y la acumulación de glucógeno (B).

deficiencia de carnitina y la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa. La deficiencia de carnitina se produce cuando la cantidad de carnitina libre dentro del músculo es inadecuada para transportar los ácidos grasos de cadena larga dentro de la mitocondria. Esto trae como consecuencia la acumulación de lípidos en las fibras musculares, en particular, en las del tipo I. Hay dos formas de presentación clínica: la sistémica, en la cual se pueden presentar disfunción hepática, hipoglucemia e insuficiencia renal, entre otros síntomas, y la miopática, caracterizada por debilidad muscular proximal progresiva no dolorosa. En la biopsia se observa acumulación de gotas de lípidos y los niveles de carnitina son 25% o menos de los valores normales. El tratamiento de estos pacientes se hace administrándoles L-carnitina 4 g/día en varias dosis. En ocasiones es necesaria la administración de corticosteroides, propranolol y riboflavina, con una dieta rica en triglicéridos de cadena media.

La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa se hereda de manera autosómica recesiva y afecta más a los hombres, en una relación 5.5:1 con respecto a las mujeres. Es la causa más común de mioglobinuria recurrente. La hipoglucemia, el ayuno prolongado y el ejercicio son factores desencadenantes de los síntomas en los pacientes con esta deficiencia. La mayoría de estas personas experimentan rigidez muscular y dolor durante los episodios, acompañados por un EMG, niveles de CPK, prueba de lactato y biopsia muscular normales entre los ataques. Los análisis bioquímicos de la actividad de la enzima muestran que ésta se encuentra reducida en 7 a 21% comparada con controles normales. Antes de recibir anestesia general se debe administrar a estas personas una carga de glucosa para disminuir la posibilidad de un ataque durante la anestesia. Debe finalmente considerarse que esta enfermedad puede manifestarse por primera vez en la edad adulta como un episodio de mioglobinu-

ria en un paciente por otro lado completamente normal entre los episodios. Es claro que se necesita de un alto índice de sospecha para diagnosticar esta entidad.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Estas enfermedades se caracterizan por anomalías en el metabolismo de las mitocondrias, ya sea en la cadena de electrones o en el acoplamiento de la fosforilación oxidativa. A continuación se describen las enfermedades mitocondriales que con mayor frecuencia producen manifestaciones neuromusculares (DiMauro, 1991).

Síndrome de Kearns-Sayre

Los componentes más importantes de este síndrome son la oftalmoplejia externa progresiva, la degeneración pigmentaria de la retina, el bloqueo cardiaco y la elevación de proteinorraquia. Algunos pacientes también presentan debilidad muscular proximal, síndrome cerebeloso, corta estatura, sordera neurosensorial, diabetes e hiperparatiroidismo. En la biopsia muscular se observa un patrón de "fibras rojas rasgadas" (figura 12-10).

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF en inglés)

Este síndrome, producido por una mutación en la posición 8344 del gen *TARN* lisina del DNA mitocondrial, se caracteriza por mioclonos de las extremidades, dismetría de las extremidades superiores, ataxia de la marcha, miopatía proximal, sordera neurosensorial, convulsiones, atrofia óptica y grados variables de compromiso de la función mental. Los mioclonos en esta entidad son a menudo resistentes al tratamiento con anticonvulsivos.

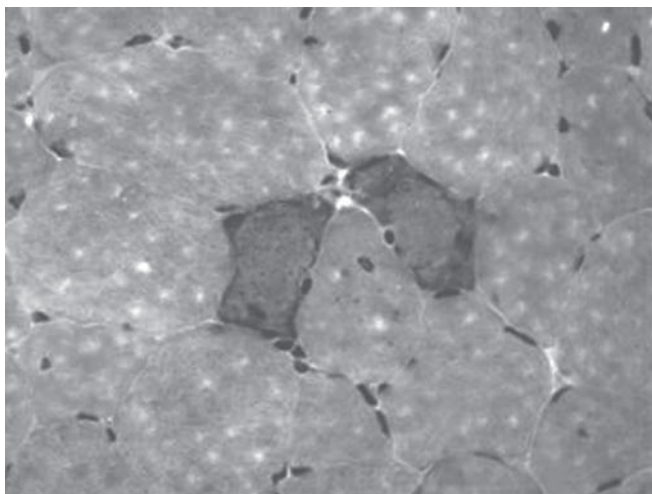


Figura 12-10. Miopatía mitocondrial. Tinción modificada de Gomori tricrómico en un paciente con miopatía mitocondrial. Nótese la presencia de fibras rojas rasgadas.

tes. En la biopsia de músculo se observa la presencia de las "fibras rojas rasgadas" localizadas en la periferia de la fibra muscular (figura 12-10).

Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un evento cerebrovascular (Melas en inglés)

Causado por una mutación en la posición 3243 del gen *TARN* para leucina en el DNA mitocondrial, este síndrome se caracteriza por lesiones destructivas del cerebro, particularmente en las áreas parietooccipitales, cefalea tipo migraña y déficit neurológicos semejantes a los observados en pacientes con un evento cerebrovascular isquémico agudo (DiMauro *et al.*, 1991).

Miopatías mitocondriales puras

Este grupo de enfermedades, cuya primera manifestación se puede presentar tan tarde como en los decenios quinto y sexto de la vida, se caracteriza por un síndrome de cintura pélvica lumbar, escapular, o ambas, relacionado con intolerancia al ejercicio.

DISTROFIAS MUSCULARES

La definición de distrofia muscular se hace con base en hallazgos histopatológicos característicos, los más importantes de los cuales son la evidencia de necrosis miofibrilar y de regeneración con infiltración progresiva del endomisio con material fibrograsoso (figura 12-11). Estos hallazgos histopatológicos fueron informados por primera vez en el siglo XIX por Edward Meryon en un paciente en quien posteriormente se hizo el diagnóstico de distro-

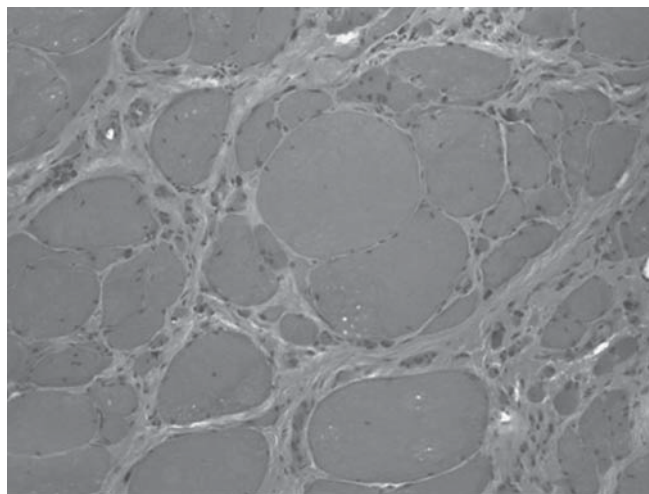


Figura 12-11. Distrofia muscular. Tinción de hematoxilina y eosina en un paciente con diagnóstico de distrofia muscular. Nótese la presencia de hipertrofia y atrofia de las fibras musculares con aumento en el tejido conectivo endomisial.

fia muscular tipo Duchenne. Sin embargo, la necrosis miofibrilar y regeneración no se observa únicamente en las distrofias musculares, y estos hallazgos también pueden encontrarse en otras entidades como por ejemplo enfermedades tóxicas o autoinmunitarias del músculo, en las cuales el daño de la miofibra es debida a circunstancias externas y no a problemas internos del músculo. Además, debe entenderse que estos hallazgos histopatológicos no son una condición absoluta para el diagnóstico de distrofia muscular ya que pueden ser mínimos o ausentes en pacientes con esta entidad. A continuación se discutirán las formas más comunes de distrofia muscular, haciendo énfasis en su diagnóstico y características fisiopatológicas.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Generalidades

Las distrofias musculares congénitas constituyen una de las pocas enfermedades neuromusculares que se manifiestan completamente en el momento del nacimiento. Estos niños son hipotónicos, débiles y sin depresión de sus reflejos osteotendinosos. Además de lo anterior, es común encontrar algunas anomalías somáticas incluyendo un paladar alto y arqueado, el labio superior en forma de tienda, la cara larga y delgada, y en ocasiones el tórax en forma de campana. La fosfocreatina en estos pacientes se encuentra elevada, aunque en algunos casos puede ser normal. El hallazgo histopatológico más frecuente es un aumento en el tejido conectivo con grados variables de necrosis miofibrilar y regeneración. La mayor parte de estas entidades se heredan como un patrón autosómico recesivo.

Clasificación

El paso inicial para clasificar estas enfermedades es determinar si el paciente tiene o no merosina (cadena α -2 de

laminina 2), en estudios inmunocitoquímicos de biopsias de músculo o en Western blot. La ausencia de esta proteína puede ser un fenómeno primario o secundario. En consecuencia, las distrofias musculares congénitas se clasifican en merosina-positivas y merosina-negativas. Aunque la proporción de estas dos formas de distrofia congénita varían de acuerdo al grupo étnico, en el mundo aproximadamente 50% de los casos son merosina-positiva. En la mayoría de los pacientes con estas enfermedades el desarrollo cognitivo es normal. En algunos casos se observan anomalías estructurales en el sistema nervioso central asociadas con retraso mental.

Entre las distrofias musculares congénitas asociadas con retraso mental se encuentra la tipo Fukayama, la cual es la más común en Japón. Se hereda con un patrón autosómico recesivo con un defecto en el gen que codifica la proteína fukutin, lo cual resulta en disminución en la expresión de laminina α -2 o de α -dístroglicano. De manera típica estos pacientes presentan retraso mental moderado a severo asociado a anomalías estructurales tales como microgiria y paquigiria, al igual que aumento en la intensidad de la sustancia blanca en las imágenes en T2 en los estudios de IRM. Otros ejemplos de distrofias musculares congénitas asociadas con retraso mental son el síndrome de Walker-Warburg y la enfermedad músculo-ojo-cerebro. Cada una de estas enfermedades es la consecuencia de anomalías en la glucosilación de α -dístroglicano lo cual disminuye la capacidad de unirse a la laminina α -2.

DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE Y DE BECKER

Epidemiología

Éstas son las dos formas de distrofia muscular con más frecuencia encontradas en niños entre 2 y 10 años de edad. La distrofia muscular tipo Duchenne (DMD) afecta a alrededor de 1 en 3 500 niños nacidos vivos, y es la forma más estereotipada de las enfermedades neuromusculares que afecta a niños en este rango de edad.

Clínica

Por lo general, la DMD se presenta en el primer decenio de la vida, en tanto que el fenotipo de la distrofia muscular tipo Becker (DMB) no es aparente si no hasta las fases tardías de la adolescencia o las tempranas de la etapa adulta. En algunos casos, el diagnóstico se sospecha en la infancia por la presencia de otros niños afectados en la familia. Una elevación significativa en los niveles séricos de CPK soportan el diagnóstico de esta enfermedad, el cual debe confirmarse con análisis del DNA. Aunque las características clínicas de la enfermedad no son evidentes hasta los 4 a 5 años de vida, con frecuencia los padres manifiestan su preocupación por anomalías sutiles en la función motora de sus hijos, y con desafortunada frecuencia los médicos primarios tranquilizan a los padres con el

argumento que sus hijos ya han pasado exitosamente todas las etapas de desarrollo neurológico. La primera anomalía que los padres notan no es debilidad, sino dificultad para mantener el equilibrio. De hecho, cuando su centro de gravedad es desplazado, estos niños no tienen la fuerza para recuperar el equilibrio debido a la debilidad en la cintura lumbar. Esto resulta en caídas frecuentes, las cuales se interpretan como debidas a torpeza, que con la queja de "caídas frecuentes" constituye el síntoma inicial más frecuente en la mayor parte de los casos.

Los signos de DMD se vuelven evidentes hacia los 4 a 5 años de edad. Aunque estos niños son capaces de desempeñar exitosamente sus actividades de la vida diaria, es común encontrar manifestaciones de debilidad muscular proximal en las extremidades inferiores incluyendo una marcha hiperlordótica con marcha sobre los dedos de los pies asociada a hipertrofia y pseudohipertrofia de los gemelos. Estos pacientes tienen dificultad para correr normalmente y lo hacen de una manera lenta y a menudo afectada. Con frecuencia emplean la maniobra modificada de Gowers para levantarse del piso y tienen dificultad marcada para alcanzar el piso con las rodillas dobladas. Los reflejos osteotendinosos pueden ser normales o levemente disminuidos. A medida que la enfermedad evoluciona la debilidad se vuelve más evidente comprometiendo los músculos respiratorios y la función miocárdica.

La distrofia muscular de Becker (DMB) se caracteriza por comienzo de los síntomas más tarde y una evolución de la debilidad más lenta que en pacientes con DMD. Antes de ser posible el diagnóstico de estos pacientes con técnicas de biología molecular, era común diagnosticarlos como distrofia de los músculos miembro-cintura. De igual manera, pacientes de sexo femenino heterocigotos se clasificaron como una variante de la distrofia de miembro-cintura en la cual ellas podían desarrollar debilidad o cardiomiopatía, o ambos síntomas a la vez. Tanto los pacientes con DMB como aquellas mujeres heterocigotas tienen una marcada elevación en la CPK sérica, aun cuando ésta no es de la misma magnitud que aquella observada en pacientes con DMD. En ambos casos, esta enfermedad es debida a disfunción de la distrofina. En el caso de las mujeres heterocigotas existe una disminución de la cantidad de la proteína que normalmente se transcribe. El proceso de degeneración miofibrilar en los pacientes con DMB se encuentra más comúnmente relacionado con la transcripción de una forma truncada de la distrofina la cual es incapaz de mantener la integridad del citoesqueleto de la miofibra.

Fisiopatología

La mayoría de los pacientes con DMD o DMB tienen una mutación identificable en el gen que codifica por la distrofina, la cual es una proteína citoesquelética que desempeña una función esencial en la estabilización de la comunicación entre el aparato contráctil intracelular, la membrana del sarcolema y la matriz extracelular (figura 12-12). Cuando la proteína está ausente o cuando una mutación en el gen de la distrofina genera una proteína

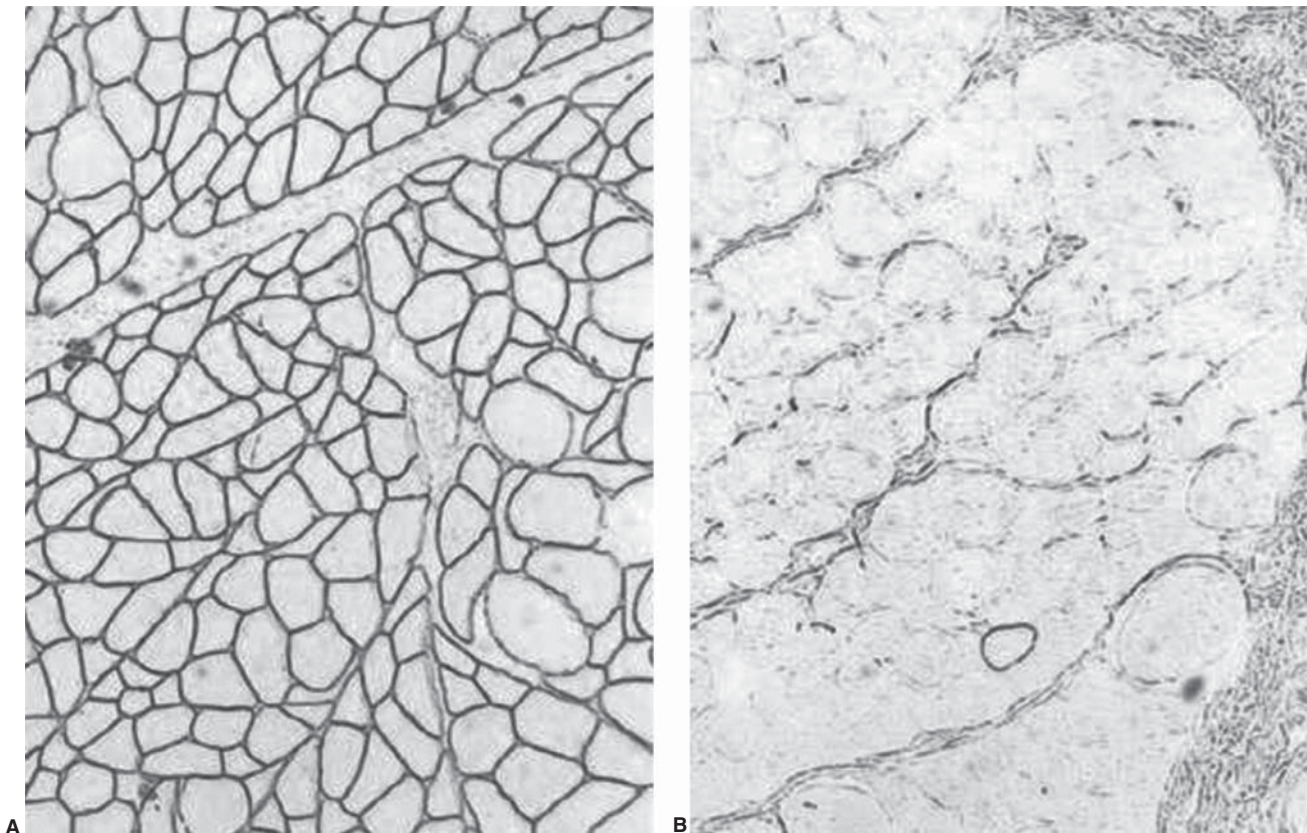


Figura 12-12. Distrofia muscular de Duchenne. Detección de distrofina con técnica de inmunohistoquímica en el músculo de una persona normal (A) y de un paciente con distrofia muscular tipo Duchenne (B). Nótese la ausencia de distrofina en B.

defectuosa, la membrana del sarcolema es frágil y susceptible a fenestrarse durante el proceso de contracción-relajación de la miofibra. Los defectos en el sarcolema ocasionan aumento en la permeabilidad a iones extracelulares que induce la acumulación de calcio en el compartimiento intracelular, lo cual desencadena un proceso que finaliza con la muerte celular. Además de lo anterior, también se ha postulado que este proceso expone la miofibra a componentes del sistema inmunitario que desencadena una reacción autoinmunitaria que puede contribuir al proceso fisiopatológico de esta enfermedad. Esta hipótesis es respaldada por la observación que el uso de terapia inmunosupresiva puede enlentecer la evolución de la enfermedad y de un enlentecimiento en el proceso de degeneración miofibrilar cuando los pacientes con DMD son tratados con esteroides.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico en pacientes con DMD no es difícil, especialmente en pacientes con elevaciones marcadas de la CPK, las cuales oscilan entre 15 000 y 25 000 unidades en niños entre los 2 y 5 años de edad. Las pruebas electrodiagnósticas no son necesarias, y cuando son realizadas, con frecuencia son inespecíficas. Una delección en el cromosoma Xp21 en el DNA de sangre periférica

puede ser detectada en 66% de estos niños. Cuando no se puede identificar una delección, debe hacerse un análisis completo de la secuencia codificadora del gen de la distrofina, lo cual ayuda a la detección de una mutación adicional en aquellos niños quienes no poseen una delección. En un grupo pequeño pero significativo de pacientes el análisis del DNA no es suficiente para hacer el diagnóstico. En estos casos se requiere de una biopsia de nervio periférico. Además, cuando no existe historia familiar, debe obtenerse una muestra de músculo para análisis con inmunohistoquímica o Western blot de la proteína distrofina, lo cual ayuda para distinguir la DMD de la DMB.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas para estos pacientes están limitadas al uso de corticosteroides. Tanto la prednisona como el deflazacort han demostrado ser superiores al placebo para el tratamiento de pacientes con DMD. Aunque no existen estudios doble ciego controlados y estandarizados evaluando el uso de esteroides para el tratamiento de pacientes con DMB, es claro que estas personas responden bastante bien a bajas dosis de esteroides. Evidencia experimental con un modelo animal de DMD sugiere que cuando la causa molecular de la enfermedad es la

presencia de un codón terminal ("stop codon"), la administración de aminoglucósidos es de ayuda para establecer un "puente" sobre este codón. Estudios en humanos con DMD tratados con gentamicina han producido resultados bastante desalentadores. Finalmente, existe una gran esperanza en el potencial de la terapéutica con células madre para recuperar la expresión de distrofina en pacientes con DMD y DMB.

Se deduce que las terapéuticas de soporte son el pilar básico para el tratamiento de estos pacientes. Debe realizarse terapia física intensiva para limitar el desarrollo de contracturas, especialmente aquellas en el tendón de Aquiles. Con esta finalidad, también están indicados el uso de férulas en la noche y la práctica de ejercicios de estiramiento durante el día. Aunque un grupo pequeño de pacientes puede desarrollar miocardiopatía, estudios cardiológicos en pacientes asintomáticos son rara vez necesarios. Debe también prevenirse hasta donde sea posible el desarrollo de escoliosis cuando estos niños ya se encuentran en silla de ruedas. Las pruebas de función pulmonar son predictivas del riesgo de presentar neumonías e insuficiencia respiratoria. En estos casos, la manifestación inicial de problemas respiratorios es hiperventilación nocturna, la cual puede ser evaluada con un estudio de sueño cuando sea necesario.

Diagnóstico diferencial

Una cantidad importante de enfermedades musculares genotípicamente distintas pueden ser fenotípicamente parecidas a la DMD o DMB. La mayoría de las distrofias musculares están relacionadas con la expresión de proteínas importantes en el mantenimiento de la integridad del citoesqueleto, y la deficiencia en la síntesis y expresión de estas proteínas ocasiona sarcolema con una membrana permeable lo que permite el exudado del contenido sarcoplasmático. Estos pacientes, al igual que aquellos con DMD o DMB, presentan una elevación en la CPK sérica, la cual se constituye en un marcador de daño miofibrilar. Estas enfermedades comúnmente se agrupan bajo el nombre de distrofia muscular miembro-cintura, la mayor parte de las cuales se heredan con un patrón autosómico, con excepción de la distrofia de Emery-Dreyfus, el gen de la cual se encuentra en el cromosoma X.

DISTROFIA MUSCULAR MIOTÓNICA

Epidemiología

La distrofia muscular miotónica tipo I (DMM-I) es una enfermedad multisistémica heredada con un patrón autosómico dominante, que ocurre en aproximadamente 1:7 000 nacidos vivos. Debido a que la expectativa de vida de estos pacientes es normal o casi normal, ésta es la forma más común de distrofia muscular en el mundo, con una prevalencia cercana de 5:100 000 de la población.

Fisiopatología

La patogénesis molecular de la DMM-I no se conoce completamente. Esta enfermedad parece ser directamen-

te causada por la repetición de la secuencia CTG, lo cual lleva a la acumulación en el núcleo de mutantes de mRNA con la secuencia CTG lo cual finalmente interfiere con el inicio del proceso de síntesis proteínica. Entre las proteínas que se encuentran afectadas por este proceso se encuentran el receptor de la insulina y el canal de cloro del músculo esquelético (Mimori *et al.*, 2007). Es muy probable que otras proteínas necesarias para la función tisular se encuentren afectadas por este proceso, lo que explicaría el compromiso multisistémico de esta enfermedad. El mecanismo por el cual un aumento en el número de repeticiones CTG es observado en cada generación (anticipación) es desconocido hasta el momento.

La entidad previamente conocida como miopatía miotónica proximal o DMM-II, comparte muchas características con la DMM-I, tales como debilidad y miotonía. Sin embargo, los pacientes con DMM-II tienden a presentar más debilidad proximal que distal con menos pérdida de la masa muscular que en pacientes con DMM-I. La fisiopatología de la DMM-II se explica por una mutación en el gen de la proteína de "dedos de cinc 9" en el cromosoma 3q21, la cual resulta en la repetición de la secuencia CTG. Las personas normales poseen 75 o menos repeticiones de estos trinucleótidos, en tanto que los pacientes afectados por esta enfermedad pueden tener más de 11 000 repeticiones. La biología de esta enfermedad es similar a la de los pacientes con DMM-I y mediada por la acumulación de RNA anormal en el núcleo. De igual manera, las proteínas del receptor de la insulina y de los canales de cloruro del músculo se encuentran afectados en pacientes con DMM-II. El fenómeno de anticipación descrito en pacientes con DMM-I no se encuentra en aquellos con DMM-II.

Clínica

La DMM-I afecta múltiples órganos incluyendo el corazón, el ojo, y los sistemas gastrointestinal y endocrino, además del compromiso muscular el cual se caracteriza por miotonía y debilidad progresiva. Una segunda forma de distrofia miotónica (DMM-II) se hereda un mecanismo autosómico dominante y tiene muchas similitudes fenotípicas con la DMM-I. Ésta es una entidad genotípicamente distinta que representa aproximadamente 2% de todos los casos de distrofia miotónica. La penetrancia del gen de la DMM-I es casi completa. Sin embargo, la expresión fenotípica es altamente variable, y muchos pacientes no saben que tienen la enfermedad neuromuscular. Las características más comunes de estas personas son disminución en la masa de los músculos temporales, calvicie frontal y una cara delgada con disminución de la movilidad que también puede tener ptosis parpebral. La debilidad tiende a ser más prominente distalmente en los músculos intrínsecos de la mano y flexores de los dedos además de pie caído. La DMM-II comparte muchas de las características clínicas de la DMM-I. Sin embargo, en estos casos la debilidad es más grave en los músculos proximales del hombro y de la cadera.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico usualmente es fácil de realizar basado en las características fenotípicas de estos pacientes, el patrón de debilidad, la presencia de miotonía luego de agarrar cosas y de percudir el músculo, además del compromiso de otros órganos. Debido a que esta entidad se hereda como un patrón autosómico dominante, debe hacerse un interrogatorio cuidadoso en los familiares de estos pacientes. El diagnóstico puede confirmarse con la ayuda de un electromiograma, el cual revela miotonía con descargas complejas repetitivas que aumentan y disminuyen, lo cual se considera un dato característico en pacientes con DMM-I. En contraste, en pacientes con DMD-II, las descargas son de manera predominante decrementales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el análisis de DNA es la prueba más importante para el diagnóstico de estos pacientes. La mutación causante de la DMD-I se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 y consiste en una expansión de la secuencia CTG en la región 3' no trasladada del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica. Las personas normales tienen entre 5 y 37 repeticiones de la secuencia CTG. Existe una zona "intermedia" de 37 a 50 repeticiones la cual no es absolutamente diagnóstica de DMM-I. Los individuos afectados por esta enfermedad tienen más de 50 repeticiones y en muchas ocasiones el conteo es superior a 1 000. No se ha logrado establecer una correlación definitiva entre el número de repeticiones CTG y la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento

En la actualidad no existe tratamiento para los pacientes con estas enfermedades. El uso de mexiletina o de algunos anticonvulsivantes es de utilidad en aquellos pacientes en los cuales la miotonía es una manifestación especialmente problemática. En la mayor parte de los casos el tratamiento es de mantenimiento para prevenir las complicaciones de la enfermedad. Aquellos pacientes con la forma congénita de la enfermedad presentan problemas de origen bulbar tales como disfagia y aspiración. También son comunes la hipomotilidad gástrica con pseudoobstrucción. En las distrofias de inicio tardío esas manifestaciones son poco frecuentes, aunque pueden observarse en los últimos estadios de la enfermedad.

DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

La expresión alternativa de la DMM-I es la distrofia miotónica congénita, en la cual las primeras manifestaciones clínicas, evidentes en el momento del nacimiento, son dificultades en la alimentación y debilidad, que de acuerdo con su gravedad puede resultar en compromiso respiratorio. Estos niños tienen una cara alargada, con un paladar arqueado y el labio superior en forma de tienda. En algunos casos también se observa artrogriposis como consecuencia de la falta de movimiento durante la etapa de desarrollo intrauterino. En contraste con la forma adulta de la DMM-I, en la forma congénita existe una correlación directa entre el número de repeticiones CTG

y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los niños con distrofia miotónica congénita usualmente tienen más de 1 500 repeticiones de la secuencia CTG. El diagnóstico clínico puede ser más difícil que en los adultos porque no existen características patognomónicas que permitan el diagnóstico certero de la enfermedad. Existe considerable similitud entre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad y aquellas de otros trastornos neuromusculares congénitos. El compromiso del movimiento en la etapa intrauterina debida a la enfermedad neuromuscular y a la dificultad para deglutir debida al compromiso bulbar durante la gestación produce las mismas manifestaciones fenotípicas que todos los pacientes con enfermedades neuromusculares congénitas. La miotonía es con frecuencia indetectable tanto durante el estudio neurológico como a través de pruebas neurofisiológicas. La distinción clínica entre la DMM-I y otras causas prenatales de debilidad generalizada, es con frecuencia imposible. Debido a que casi todos los niños con DMM-I congénita heredan la enfermedad de su madre, el estudio de ella puede ayudar al descubrimiento de datos sutiles que pueden confirmarse con las pruebas de DNA. No es poco común que una consulta en la unidad de cuidados intensivos neonatal resulte en el diagnóstico de la madre con DMD-I. La distrofia muscular congénita es la enfermedad neuromuscular más frecuente en el momento del nacimiento y, por tanto, debe siempre ser incluida en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos evaluados por debilidad generalizada.

DISTROFIA MUSCULAR FACIO-ESCÁPULO-HUMERAL

Generalidades

La distrofia muscular facio-escápulo-humeral (DMFEH) es relativamente común con una incidencia aproximada de 1 en 20 000 y una prevalencia cercana a 4:100 000. Esta enfermedad es transmitida con un patrón hereditario autosómico dominante con una penetrancia casi completa en las formas familiares. Los casos esporádicos de la enfermedad son comunes, y la mayoría de ellos son debidos a mutaciones espontáneas, lo cual representa aproximadamente 30% de los pacientes con esta entidad. Ésta es una enfermedad de lenta evolución que en la mayoría de los pacientes se presenta antes de los 20 años de edad.

Fisiopatología

La patogénesis de la DMFEH permanece desconocida. Sin embargo, estudios en algunas formas familiares han revelado una asociación con una anomalía en la región subtelomérica del cromosoma 4 en el *locus* q35. Después se descubrió que la mayoría de estos pacientes tienen una delección en el cromosoma 4q35 en una secuencia repetitiva denominada D4Z4. Como regla general, las personas normales tienen más de 10 copias de esta secuencia, en tanto que los pacientes afectados tienen ocho o menos copias. Éste constituye un diagnóstico específico.

co de la enfermedad, particularmente en aquellos niños presintomáticos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Aunque esta mutación se caracterizó hace más de 10 años, el gen anormal o su proteína no se han identificado todavía, y al parecer no existen secuencias codificadoras en el D4Z4. Se ha postulado que la delección en las repeticiones tiene un efecto epigenético en el control de la expresión de algunos genes.

Clínica

Aunque la penetrancia de esta enfermedad es cercana a 95%, el fenotipo de estos pacientes es heterogéneo, y algunas veces las manifestaciones clínicas son mínimas o ausentes. La debilidad facial es la característica más importante de la enfermedad con compromiso especial de los músculos periorales y *orbicularis oculi*. Los músculos extraoculares, faríngeos y linguales se encuentran preservados de manera típica. La debilidad de los músculos estabilizadores de la cintura escapular, particularmente del romboides, *latissimus dorsi*, trapecio inferior y *serratus* anterior resultan en dificultad en levantar los brazos con "aleteo escapular". Este síntoma es el que con frecuencia lleva al paciente a buscar atención médica. La atrofia de la cabeza esternocostal del músculo *percoralis* mayor produce una arruga horizontal en la porción superior de la pared torácica, la cual puede aparecer mucho antes que otras manifestaciones clínicas. La debilidad en las extremidades inferiores y en los músculos de la cintura pélvica se presentan de manera típica después del compromiso facial y de las extremidades superiores. Algunos pacientes presentan debilidad desproporcionada en los dorsiflexores del pie lo cual resulta en pie caído. La debilidad y la atrofia son con frecuencia asimétricas y segmentarias. Los reflejos osteotendinosos se encuentran disminuidos en proporción con la debilidad. La sensibilidad no se encuentra afectada. El compromiso de otros órganos es poco común. La sordera neurosensorial y las anomalías retinovasculares son asociaciones reconocidas con mayor frecuencia en pacientes con inicio infantil de la enfermedad. En estos casos la gravedad de la enfermedad parece ser inversamente proporcional con el número de las secuencias, que en muchos casos es solamente una.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes es de mantenimiento. Las férulas pueden ser de mucha utilidad para disminuir los problemas de la marcha, especialmente en aquellos casos en los que la debilidad de los dorsiflexores del tobillo y el pie caído están presentes. Recientemente dos estudios que evaluaron el uso de la creatinina y del albuterol para el tratamiento de estos pacientes fueron negativos.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Manifestaciones clínicas

El paciente clásico con distrofia muscular de Emery-Dreifuss es un niño que desarrolla debilidad en el primer

decenio de la vida con compromiso de los músculos de la cadera y de la cintura escapular. Por lo general, la primera manifestación es dificultad para la marcha. La debilidad en las extremidades superiores es en especial prominente en los músculos humerales, incluidos el bíceps y el tríceps. En contraste, el compromiso de los músculos más proximales de los hombros es menos severo. Un dato característico en el estudio de estos pacientes son las múltiples contracturas, las cuales son al inicio más notables en los codos. Aunque menos evidente, también ocurre rigidez espinal concomitante, lo cual resulta en dificultad para inclinarse hacia delante y para tocarse los dedos de los pies, y en los casos más avanzados, para flexionar el cuello. El rango de movimiento de otras articulaciones grandes y pequeñas también puede estar limitado. En otras distrofias musculares tales como en el caso de la distrofia de Duchenne, las contracciones en el tendón de Aquiles son una consecuencia temprana de la marcha sobre los dedos de los pies. De igual manera, en esta entidad otras articulaciones pueden comprometerse como consecuencia de y en proporción a la gravedad de la debilidad muscular, la cual ocasiona disminución de la excursión musculotendinosa. En la distrofia muscular de Emery-Dreifuss las contracturas se observan mucho antes que la debilidad muscular.

Una de las manifestaciones más importantes de esta enfermedad son los defectos de la conducción cardíaca, los cuales son desproporcionados al grado de miocardiopatía, que aunque de manera eventual está presente en la mayoría de los pacientes, rara vez es un factor limitante de la función motora. Los principales defectos de la conducción cardíaca son bloqueo auriculoventricular, bradicardia sinusal y fibrilación auricular, los cuales pueden observarse temprano en el curso de la enfermedad, rara vez en la infancia, pero con mayor frecuencia hacia el tercer decenio de la vida. En muchos casos es necesaria la implantación de un marcapasos para prevenir la muerte súbita.

Fisiopatología

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una enfermedad que se hereda con un mecanismo asociado al cromosoma X (Xq28), el producto del cual, bajo condiciones normales, es la emerina, un componente integral de la membrana interna de la cubierta nuclear. Debe considerarse que esta enfermedad también puede heredarse con un mecanismo autosómico del cual la forma dominante es la más común, aun cuando también puede hacerlo de forma recesiva. Asimismo se ha descrito una entidad fenotípicamente idéntica a la distrofia muscular de Emery-Dreifuss heredada con un patrón autosómico dominante y originada en una mutación en el gen *LMNA* (lamin-A) localizado en el cromosoma 1q21. El gen *LMNA* codifica un grupo de proteínas conocidas como lamins-A las cuales son proteínas filamentosas intermedias asociadas con la membrana nuclear interna. La mutación en el gen de la enfermedad de Emery-Dreifuss se correlaciona de manera muy importante con el fenotipo de la enfermedad. La mutación en *LMNA* descrita antes resulta no

sólo en un fenotipo de Emery-Dreifuss sino también en alteraciones en múltiples órganos incluyendo miopatías, lipodistrofias, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, y enfermedades de envejecimiento acelerado. En estos casos ambos productos de estos genes (emerin y lamin-A/C) se localizan en la membrana nuclear.

En pacientes con la forma asociada al cromosoma X, la emerina está virtualmente ausente de la membrana celular. En contraste en aquellos pacientes con mutación en LMNA con compromiso del músculo estriado, existe disrupción en la distribución de emerina o inhibición en la incorporación de esta proteína en la membrana nuclear interna. Múltiples hipótesis han sido postuladas hasta el momento para explicar la asociación de esta incorporación defectuosa de la emerina con la aparición de la enfermedad. Se ha postulado que la ausencia de emerina o su interacción defectiva con la lamin-A causa debilidad de la membrana nuclear haciéndola más susceptible al daño por estrés relacionado con la contracción muscular. Igualmente, se ha pensado que la emerina tiene una función regulatoria en la expresión de otras proteínas. También se ha propuesto que la deficiencia de emerina puede interferir con la diferenciación del mioblasto, afectando de esta manera el proceso de regeneración muscular.

Tratamiento

Al igual que en otras distrofias musculares, el tratamiento de estos pacientes es de mantenimiento. Debe prestarse atención especial a la aparición de problemas de la conducción y arritmias cardíacas. Asimismo, debe vigilarse el desarrollo de contracturas, y cuando sea necesario proveer tratamiento ya sea con terapia física o con cirugía. Aunque la miocardiopatía dilatada generalmente aparece en fases tardías de la enfermedad, esta complicación debe buscarse en todos los pacientes.

DISTROFIA MUSCULAR MIEMBRO-CINTURA

Las distrofias musculares miembro-cintura son una amalgama de miopatías genotípicamente heterogéneas las cuales comparten la característica clínica de un patrón de debilidad predominantemente proximal en la cintura pélvica y escapular. Muchas de estas entidades se encuentran relacionadas con mutaciones en genes que codifican proteínas citoesqueléticas. Los cambios típicos de distrofia, incluyendo la necrosis miofibrilar y la regeneración con proliferación fibrosa-inflamatoria en el endomisio, no están presentes en todas estas enfermedades. En muchas de estas miopatías una relación precisa entre una mutación genética determinada y la patogénesis de la enfermedad muscular es simplemente desconocida. Al igual que en otras entidades descritas antes, en algunos casos es posible observar el compromiso de otros sistemas, muchas veces de manera simultánea en el mismo paciente.

DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA

Generalidades

La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) es una enfermedad de comienzo tardío con un mecanismo heredi-

tario autosómico dominante, el cual generalmente se manifiesta al inicio con ptosis y disfagia en los quinto a sexto decenios de la vida. La DMOF es una enfermedad poco común con una prevalencia estimada de 1:100 000. Afecta con más frecuencia poblaciones geográficamente estables tales como familias franco-canadienses en Québec, e hispanos en el sur de Colorado, Arizona y Nuevo México, en EUA.

Fisiopatología

Esta enfermedad es causada por una expansión en el número de trinucleótidos GCG en la región codificadora del gen de la proteína nuclear poli(A) 1 (PNPA1). En personas sanas se observan seis repeticiones de esta secuencia, en tanto que pacientes con DMOF tienen entre 8 y 13 repeticiones. La PNPA1 es una proteína ubiquitina que desempeña una función importante en el mantenimiento de la eficiencia de la translación del mRNA además de estabilizar las transcripciones del mRNA. El mecanismo por el cual las repeticiones de la secuencia GCG resultan en la enfermedad no se conoce. Se sabe que la proteína mutante induce la formación de agregados intranucleares tubulofilamentosos en la célula muscular.

Clínica

Aproximadamente 50% de los pacientes presentan oftalmoparesis externa en el momento del diagnóstico. La ptosis puede ser asimétrica al comienzo, pero a medida que la enfermedad evoluciona también se observa en el párpado opuesto. Aunque la disfagia es un síntoma que usualmente aparece más tarde, en algunas familias ésta se ha detectado en fases tempranas de la enfermedad. También pueden observarse pérdida de masa muscular en la lengua y en los músculos faciales acompañados de debilidad en los músculos proximales de las cinturas pélvica y escapular.

Diagnóstico

Los niveles de CPK sérica son normales en estos pacientes, y en caso de estar elevados por lo general no lo están más de 3 a 4 veces de lo normal. Existen dos características histopatológicas de la enfermedad. La primera es la presencia de vacuolas con un anillo (*rimmed vacuoles*) dentro del sarcoplasma, las cuales recuerdan aquellas observadas en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión. La segunda es la demostración en estudios de microscopía electrónica de agregados tubulofilamentosos dentro del núcleo de la miofibra.

ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La unión neuromuscular es la sinapsis más conocida y estudiada en el ser humano. Las alteraciones en su fun-

cionamiento se reflejan clínicamente en síndrome de debilidad muchas veces precipitado por el ejercicio. A continuación se exponen las dos entidades que con mayor frecuencia comprometen la unión neuromuscular: miastenia grave y síndrome de Eaton-Lambert.

MIASTENIA GRAVE

Generalidades

Éste es un trastorno autoinmunitario adquirido debido a la presencia de anticuerpos (IgG) dirigidos contra el receptor de acetilcolina. Es una enfermedad que puede presentarse en cualquier edad, con una prevalencia que se estima en 5 a 7.5:100 000 habitantes. Las mujeres se afectan con mayor frecuencia entre el segundo y tercer decenios de la vida, mientras que los hombres lo hacen con mayor frecuencia entre el sexto y séptimo.

Patología

En estos pacientes se identifican anomalías morfológicas en la unión neuromuscular con reducción de los receptores de acetilcolina y simplificación de los pliegues postinápticos. Aproximadamente 80% de los pacientes presentan anomalías del timo, que pueden ir desde grados variables de hiperplasia linfoide (por lo general encontrados en pacientes menores de 50 años de edad), hasta timomas (encontrados en 10% de los pacientes).

Etiología

Hay varias teorías que tratan de explicar el origen de esta enfermedad. La teoría autoinmunitaria se fundamenta en la identificación en cerca de 30% de los pacientes con IgG que se une *in vitro* al músculo esquelético y que ha sido la base para el desarrollo de un modelo animal de la enfermedad. Aproximadamente 80 a 90% de los pacientes con miastenia generalizada presentan aumento en los niveles séricos de anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina. Un dato similar se ha descrito en pacientes con timoma sin miastenia o en familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con miastenia. Durante mucho tiempo se ha reconocido la presencia de anomalías en el timo de estas personas. En 65% de ellas se encuentra hiperplasia tímica linforreticular y en 15% timomas. Se ha propuesto la hipótesis que las células mioideas del timo (que poseen receptores de acetilcolina) se encuentran afectadas, liberando a la circulación la proteína del receptor. El antígeno es entonces presentado a la superficie celular en donde es reconocido por los linfocitos Th, los cuales con las células CD4, llevan a la liberación de citocinas, que en la sangre periférica estimulan a las células B para liberar el anticuerpo específico, el cual finalmente ataca el receptor de la placa terminal. La identificación de antígenos de histocompatibilidad en pacientes ha planteado la posibilidad de una predisposición genética a desarrollar la enfermedad. En caucásicos, los haplotipos A1, B8 y DRW3 se encuentran en mujeres

con instauración de la sintomatología antes de los 40 años. En contraste, los haplotipos A3, D7 y DRW2 están presentes en pacientes de sexo masculino con inicio de los síntomas después de los 40 años. Recientemente se ha descrito que un subgrupo de pacientes con miastenia grave sin anticuerpos contra el receptor de acetilcolina presentan anticuerpos dirigidos contra una cinasa específica del músculo, y clínicamente caracterizado por debilidad fluctuante moderada a grave, una mala respuesta al uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa, y una mayor incidencia en mujeres.

Clínica

Aunque esta enfermedad puede presentarse en cualquier edad, es más frecuente en mujeres jóvenes. El primer pico de incidencia ocurre a los 20 años con un mayor número de pacientes del sexo femenino. El segundo pico de incidencia se presenta en el quinto decenio de la vida en pacientes del sexo masculino. La manifestación clínica característica es la presencia de debilidad fluctuante, que se acentúa con la actividad física y que mejora con el reposo. Los músculos extraoculares se afectan al inicio en 50% de los pacientes y posteriormente hasta en 90% de ellos. Las manifestaciones de compromiso ocular más frecuentes son ptosis palpebral y diplopía (figura 12-13). Con alguna frecuencia se observan también dificultad para masticar con paresia facial y síntomas bulbares. Después del inicio de la enfermedad es posible observar debilidad de las extremidades, por lo general asimétrica. En casos graves ocurre compromiso respiratorio. Otros grupos musculares afectados con frecuencia son los cervicales, la cintura escapular y pélvica, y los flexores de la cadera. La musculatura proximal se afecta más que la distal, no existe compromiso sensorial y los reflejos osteotendinosos se preservan. Entre los factores que pueden producir empeoramiento de los síntomas se encuentran: la menstruación, las infecciones virales, la exposición al calor, el uso de ciertos fármacos, la ansiedad y la privación de sueño.

En el estudio neurológico se puede observar fatiga anormal de los músculos comprometidos. Los párpados pueden comenzar a caer después de mantener la mirada desviada hacia arriba durante 30 a 60 seg. La voz puede convertirse en nasal después de una conversación prolongada y es posible encontrar debilidad de los músculos del cuello después de contracciones sostenidas; el reposo produce una mejoría significativa de la fuerza muscular. Al comienzo de la enfermedad los síntomas son sólo oculares en 40% de los pacientes, generalizados en otro 40%, con compromiso de las cuatro extremidades en 40% de las personas y bulbares u oculobulbares en 10%. La enfermedad permanece confinada a los músculos afectados en 16% de los pacientes. Aproximadamente 87% de las personas que presentan una forma generalizada lo hacen en los primeros 13 meses de la enfermedad. La mortalidad es de 3 a 4% y los factores de pronóstico desfavorable son edad mayor a 40 años, enfermedad de corta evolución, sintomatología grave y presencia de timoma. Finalmente, debe tenerse en cuenta que existe una mala



Figura 12-13. Miastenia grave. Parálisis de músculos extraoculares en una paciente con miastenia ocular.

correlación entre la gravedad de los síntomas y los niveles de anticuerpos.

MIASTENIA NEONATAL

Esta entidad afecta a 10 a 20% de los hijos de madres miasténicas. En cerca de 80% de los pacientes los síntomas se presentan desde el momento del nacimiento, desapareciendo 2 a 4 semanas después. La explicación fisiopatológica de esta entidad está en el paso transplacentario de anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: dificultad para la alimentación (87% de los casos) con compromiso de la succión y la deglución, y presencia de regurgitación. Otras características son hipotonía, debilidad de los movimientos de las extremidades, ausencia de los reflejos de Moro y de prensión, dificultad respiratoria, facies inexpresiva, boca abierta, y ptosis con oftalmoplejía. El tratamiento consiste en administrar 4 a 10 mg de piridostigmina o 1 a 2 mg de neostigmina, agregando atropina a esta última para evitar la aparición de efectos colaterales. La mayor parte de los casos de miastenia neonatal se resuelven espontáneamente después que los anticuerpos han abandonado la circulación. Igualmente, no existe evidencia que estos pacientes tienen una mayor incidencia de miastenia en la edad adulta.

MIASTENIA CONGÉNITA

Se caracteriza por la presencia de tres anomalías principales: disminución en el tamaño de las vesículas colinérgicas, deficiencia de acetilcolinesterasa y alteración del receptor colinérgico.

MIASTENIA JUVENIL

Se presenta en los primeros 16 años de la vida y se caracteriza por una fisiopatología idéntica a la observada en el

adulto. Sus principales características clínicas son: debilidad asimétrica relacionada con el ejercicio, compromiso de los músculos oculares, y exacerbación con la fatiga, el embarazo y procesos infecciosos.

MIASTENIA OCULAR

Se caracteriza por debilidad aislada de la musculatura ocular y de los párpados. Una parte de estos pacientes evoluciona a la forma generalizada, aunque en aquellos cuya forma ocular permanece por más de dos años, rara vez se generaliza. La respuesta de estos enfermos a la administración de fármacos anticolinesterásicos es mala. No hay indicación para timectomía, y en algunos casos es posible observar una buena respuesta terapéutica luego de administrar esteroides.

MIASTENIA GENERALIZADA

Puede ser moderada o grave. En la forma moderada existe compromiso de los músculos de las extremidades, del tronco y del cráneo, con preservación de los músculos respiratorios. La mortalidad en esta forma de miastenia es baja y la respuesta a la administración de fármacos anticolinesterásicos es buena. Los pacientes con la forma grave presentan ptosis, disartria, diplopía, disfagia, debilidad en los miembros y empeoramiento considerable con el ejercicio. La diferencia entre la miastenia generalizada moderada y la grave está dada por el compromiso de la musculatura bulbar en esta última. Algunos pacientes presentan una forma aguda caracterizada por compromiso bulbar y respiratorio rápidamente progresivo. Una parte significativa de estos enfermos presentan timomas y la respuesta a fármacos anticolinesterásicos es bastante mala. Un tercer grupo de pacientes presentan una forma "grave tardía" de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de los síntomas luego de dos o más años de presentarla de manera generalizada. En el cuadro 12-15 se resume la clasificación clínica de la miastenia grave.

Cuadro 12-15. Clasificación clínica de la miastenia grave**Grupo 1**

Pacientes con compromiso ocular aislado. Si la afección persiste en forma exclusivamente ocular por un periodo mayor de dos años hay un riesgo mínimo de que la enfermedad se torne generalizada

Grupo 2a

Pacientes con miastenia generalizada leve. La respuesta terapéutica a medicamentos específicos es muy satisfactoria y en la mayoría de los casos el curso clínico es benigno

Grupo 2b

Pacientes con miastenia generalizada moderadamente grave. El inicio es ocular, con progresión gradual a musculatura bulbar y generalizada. La respuesta terapéutica no es muy satisfactoria

Grupo 3

Pacientes con miastenia aguda fulminante. Rápido desarrollo de debilidad muscular bulbar generalizada y compromiso temprano de músculos respiratorios. La respuesta terapéutica por lo general es mala y el índice de mortalidad puede ser alto

Grupo 4

Pacientes con miastenia grave tardía, progresando desde grupos 2b y 3 con síntomas oculares, bulbares y generalizados en el transcurso de dos años

Grupo 5

Miastenia neonatal transitoria

Grupo 6

Miastenia congénita

En 3 a 15% de los pacientes se presenta enfermedad tiroidea, en 4% artritis reumatoide y en 2% lupus.

Diagnóstico

El diagnóstico tiene como base la historia clínica de debilidad y fatiga variables, exacerbadas por la actividad física y mejoradas por el reposo. La aplicación local de hielo puede mejorar algunos síntomas (p. ej., ptosis palpebral) debido al mejoramiento de la transmisión neuromuscular, porque al disminuirse la temperatura se reduce la actividad de la acetilcolinesterasa, aumentando de esta manera la disponibilidad de la acetilcolina en la hendidura sináptica. El empleo de agentes anticolinesterásicos (edrofonio o tensilón, neostigmina y piridostigmina) es muy útil para el diagnóstico en estos pacientes. Para la prueba de tensilón se recomienda inyectar por vía intravenosa 0.1 a 0.2 mL (2 mg) de solución de edrofonio de 10 mg/mL en 15 seg. Si después de 30 seg no se observa mejoría de la debilidad muscular o efectos cardiacos indeseables, se deben administrar 0.8 a 0.9 mL, luego de lo cual se evalúa nuevamente la ptosis, la diplopía y las alteraciones de la voz, entre otras. En muchos casos es recomendable iniciar con una "dosis placebo" de solución salina normal. En niños con peso menor de 34 kg se utiliza una dosis de 0.05 a 0.1 mL. Debe recordarse que la prueba de tensilón no siempre es positiva en pacientes con miastenia. En la evaluación de estos pacientes tam-

bién es importante obtener un título de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. La sensibilidad de esta prueba es de 87 a 89% en pacientes con miastenia generalizada y de 64% en los que tienen la forma ocular. Los niveles de anticuerpos no se correlacionan con la gravedad clínica de la enfermedad. Anticuerpos contra el músculo estriado se identifican en 5 a 47% de los pacientes sin timoma y en 84% de aquellos que tienen esta neoplasia. En los estudios neurofisiológicos se encuentra que con la fatiga muscular hay reducción en la amplitud del potencial de acción muscular superior a 10% en los músculos comprometidos (fenómeno decremental). El estudio de electromiografía de fibra única debe realizarse en aquellos pacientes en los que los otros estudios son negativos. Con este procedimiento se registran los potenciales de acción individuales generados por una unidad motora de una fibra muscular aislada. También debe realizarse una ultrasonografía de tórax y mediastino en estos pacientes buscando un timoma. El diagnóstico diferencial se resume en el cuadro 12-16.

Tratamiento

Para el tratamiento de estos pacientes se pueden utilizar agentes anticolinesterásicos, corticosteroides, inmunosupresores, plasmaféresis, timentomía, IGIV o ambas (Gajdos *et al.*, 2008; Gajdos y Chevret, 2007; Gajdos *et al.*, 2006; Gajdos *et al.*, 2005; Schneider-Gold *et al.*, 2005).

Anticolinesterásicos

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con anticolinesterásicos. Para ello se recomienda administrar la menor dosis efectiva de bromuro de neostigmina o de piridostigmina. La vida media de estos fármacos es de 2 a 4 h. El segundo se utiliza con mayor frecuencia en una dosis de 30 a 60 mg cada 4 a 6 h. También hay una forma de liberación sostenida (tabletas de 180 mg que permiten una administración cada 24 h en la noche); 15 mg de neostigmina son equivalentes a 60 mg de piridostigmina. Una respuesta clínica favorable por lo general se observa

Cuadro 12-16. Diagnóstico diferencial en el paciente con miastenia grave

Estados de fatiga crónica
Miopatías oculares o generalizadas
Distrofia muscular orofaríngea
Miopatías mitocondriales
Neuropatías periféricas de tipo axonal o desmielinizante
Síndromes de tallo encefálico: incluyen la oftalmoplejia internuclear y la parálisis bulbar progresiva
Neoplásico
Vascular
Desmielinizante
Degenerativo
Hipertiroidismo y enfermedades metabólicas
Síndromes extrapiramidales
Blefarospasmo
Enfermedad de Parkinson
Síndrome miastémico de Eaton-Lambert
Botulismo
Enfermedad de Lyme

15 a 30 min después de la administración de piridostigmina, y dura aproximadamente 3 a 4 h. Debe tenerse en cuenta que el uso exagerado de fármacos anticolinesterásicos puede ser tóxico para el receptor de acetilcolina con el riesgo de producir una crisis colinérgica, caracterizada por síntomas de tipos muscarínico y nicotínico tales como diarrea, miosis, cólicos, náuseas, vómito, sialorrea, diaforesis, bradicardia, aumento en las secreciones pulmonares, debilidad o parálisis muscular, fasciculaciones y espasmo bronquial. En pacientes con insuficiencia respiratoria grave se recomienda la intubación endotraqueal y la suspensión de estos fármacos durante 24 a 48 h para diferenciar este episodio de una crisis colinérgica.

Corticosteroides

Los esteroides se pueden utilizar en pacientes con respuesta irregular a los agentes anticolinesterásicos. Puede utilizarse el esquema de días alternos administrando 25 mg cada dos días, que de ser necesario se puede aumentar en 12.5 mg por dosis cada seis días. Otro esquema consiste en administrar dosis altas inicialmente (prednisona 60 a 100 mg/día) durante 10 días, para continuar con 100 a 120 mg en días alternos. Una vez obtenido el efecto terapéutico deseado, se puede comenzar a disminuir la dosis hasta la mínima posible. En algunos pacientes se puede observar un empeoramiento transitorio de los síntomas con el comienzo de los esteroides, que hasta en 10% de los casos lleva a la insuficiencia respiratoria. Igualmente, en aquellas personas que requieran terapéutica con esteroides de forma crónica debe añadirse un agente que permita disminuir la dosis de este fármaco (p. ej., azatioprina). Aunque se ha postulado que el micofenolato puede ser superior a los esteroides en un subgrupo específico de pacientes (aquellos con anticuerpos contra la cinasa del músculo), otros estudios han demostrado que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el beneficio clínico brindado por estos dos fármacos (Sanders *et al.*, 2008).

Inmunoglobulina intravenosa

La utilización de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en pacientes con miastenia se ha controvertido por parte de algunos especialistas. La experiencia clínica en los últimos años indica que ésta es una buena elección de tratamiento. Algunos pacientes necesitan de una infusión mensual, en tanto que en aquellos con miastenia aguda se recomienda una dosis de 0.4 g/kg durante 5 días (total de 2 g/kg). Aunque un estudio doble ciego aleatorio controlado de IGIV en pacientes con miastenia tuvo que ser suspendido debido a la falta de pacientes, en un análisis posterior se documentó que aquellos pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento tienen una mejor evolución clínica y electrofisiológica que aquellos que reciben placebo. Según algunos informes, el uso concomitante con esteroides tiene un mejor efecto que el uso de la plasmaféresis aislada. Pacientes con deficiencia de IgA pueden presentar una reacción anafiláctica al uso de IGIV. Sin embargo, con las nuevas preparaciones esta complicación es rara (Cosi *et al.*, 1991).

Timectomía

El uso de la timectomía varía mucho con la institución y la experiencia del médico. Se encuentra indicada en pacientes con timomas (15% de todos los adultos miasténicos). Algunos especialistas indican su uso sólo en pacientes entre 6 y 60 años. Otros han encontrado que la presencia de remanentes tímicos en la grasa mediastinal de pacientes mayores de 70 años empeora el pronóstico de manera significativa. En general se recomienda considerar esta opción quirúrgica en pacientes con miastenia grave que se encuentran entre la pubertad y los 60 años de edad (Lanska, 1990). Es importante que el paciente se encuentre en condiciones óptimas antes de la cirugía. Por ello, en algunos pacientes es necesario realizar plasmaféresis y administrar esteroides antes del procedimiento quirúrgico. Debido a que la remoción total del timo es fundamental para el pronóstico, hoy día se recomienda utilizar el abordaje esternal con la técnica de Jaretzki.

Plasmaféresis

Aunque probablemente la mejor forma terapéutica, la plasmaféresis es también la más invasiva de las herramientas disponibles para el tratamiento de estos pacientes. Hoy día, debe considerarse esta modalidad terapéutica en aquellos pacientes que no han respondido a las otras formas de tratamiento incluyendo anticolinesterásicos, esteroides e IGIV. Además, la plasmaféresis también está indicada antes de la cirugía para optimizar el estado general en aquellos pacientes en quienes existe indicación para la resección quirúrgica de un timoma. En la forma refractaria de la miastenia grave, la plasmaféresis puede utilizarse de forma continua por semanas o incluso meses hasta lograr un beneficio adecuado. En estos casos, deben vigilarse estos pacientes por el desarrollo de anemia, la cual puede prevenirse con la administración profiláctica de sulfato de hierro. En algunos de estos pacientes es necesario combinar la plasmaféresis con la administración de esteroides e IGIV.

Crisis miasténica

Un paciente con miastenia puede deteriorarse muy rápido. La crisis miasténica se observa en aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con miastenia grave, por lo general, dentro de los primeros dos años de evolución de la enfermedad. La aparición de disfagia o disnea siempre requiere de la admisión inmediata de estos pacientes al hospital para el diagnóstico y tratamiento de una potencial crisis miasténica. Otros signos que predicen el inicio inminente de insuficiencia respiratoria son una capacidad vital inferior de 20 a 25 mL/kg y la presencia de respiración paradójica o de disnea en posición supina. Estas crisis pueden ser inducidas por eventos tales como infecciones relativamente leves, mal estado nutricional o privación de sueño. Los pacientes con crisis miasténicas deben intubarse para proteger la vía aérea. Siempre debe investigarse la existencia de una infección. Debe prestarse atención especial a la limpieza pulmonar incluyendo succiones frecuentes, para de esta manera prevenir el inicio de una neumonía. Algunos médicos evitan el uso de piridostigmina en la fase aguda ya que con esta

terapéutica se puede hacer más difícil el manejo de las secreciones en el ventilador. En aquellos casos en los cuales se decida utilizar desde el comienzo, se recomienda una dosis que es 1/50 del requerimiento diario de piridostigmina, la cual debe administrarse en infusión continua en 24 h, aumentándola o disminuyéndola según sea necesario. Debido a que la respuesta a la plasmaféresis durante la fase aguda es transitoria, se recomienda la administración de dosis altas de corticosteroides. Finalmente, la plasmaféresis y la IGIV también son de gran utilidad para el manejo de estos pacientes.

SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

Ésta es una entidad que se presenta con mayor frecuencia en hombres (relación hombre/mujer de 5:1). Se relaciona con carcinoma pulmonar de células pequeñas en 70% de los hombres y 25% de las mujeres. En algunos pacientes se encuentra relacionado con vitiligo, enfermedades de la tiroides, artritis reumatoide y anemia perniciosa. Se ha identificado en estas personas un anticuerpo (IgG) dirigido contra los canales de calcio regulados por voltaje, lo cual produce una liberación inadecuada de acetilcolina. Este síndrome se caracteriza por debilidad y fatigabilidad en los músculos de las extremidades y del tronco. El compromiso es preferencialmente proximal, en los miembros inferiores. Algunos pacientes presentan ptosis, diplopía, disfagia y disartria. Otras manifestaciones son disminución en la diaforesis, disfunción eréctil, parestesias, sequedad en la boca y respuesta pupilar anormal a la estimulación luminosa. Estos pacientes presentan después del ejercicio potenciación del potencial de acción muscular de manera similar a la observada en pacientes con botulismo. Esto puede reconocerse luego de un estímulo único como el ejercicio o en respuesta a la estimulación rápida repetitiva (50 Hz). Para el tratamiento de estos pacientes se recomienda administrar piridostigmina (30 a 60 mg cada 6 h), diaminopiridina (5 a 15 mg, 3 a 4 veces al día), o ambas. Siempre debe buscarse y tratarse la neoplasia de base. No obstante, en algunos casos ésta aparece años después del inicio de los síntomas neuromusculares. Las manifestaciones clínicas son difíciles de tratar y más pacientes responden menos a una respuesta completa para inhibidores de la acetilcolinesterasa o inmunosupresión.

BOTULISMO

La toxina del *Clostridium botulinum* es una endopeptidasa que procesa un grupo de proteínas conocido como complejo proteínico vesicular, previniendo de esa manera la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica, lo que ocasiona la disminución en la liberación de acetilcolina de la terminal presináptica. La mayor parte de los casos son producidos por la toxina del tipo A. El periodo de incubación puede variar de 2 h a 8 días, con un promedio de 12 a 36 h. Los signos iniciales observados en la mayoría de los pacientes son visión borrosa, diplo-

pía, ptosis, disartria, disfagia y debilidad generalizada. Algunos pacientes presentan parálisis simétrica descendente con pupilas fijas y dilatadas, así como compromiso autonómico, especialmente parasimpático. En estos casos es posible observar hipotensión ortostática, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento y boca seca. En el tratamiento debe proveerse apoyo respiratorio y antitoxina, aunque el beneficio de esta última es controversial. El diagnóstico se basa en el hallazgo de la toxina en muestras de materia fecal.

ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Epidemiología

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de Charcot) en forma típica se presenta entre el sexto y séptimo decenios de la vida. La incidencia en el mundo es de 1 a 2:100 000 con algunos ejemplos de casos de la enfermedad que han ocurrido con una frecuencia elevada en un periodo corto. La incidencia en hombres es un poco mayor que en mujeres (1.3:1). Además del sexo y la edad, pocos factores de riesgo han sido identificados (Steele y McGeer, 2008).

Genética

Un pequeño subgrupo de pacientes (10%) presenta la forma familiar de esta enfermedad (fELA), la cual se hereda con un mecanismo autosómico dominante de alta penetrancia, y tiene un fenotipo indistinguible de aquel observado en personas con la forma esporádica de la enfermedad. Se ha observado que en estos pacientes la enfermedad tiende a aparecer en una edad más temprana y que la incidencia en hombres y mujeres es similar. Aproximadamente 10% de las familias con fELA tienen una mutación en el gen de la enzima superóxido dismutasa 1. Aunque se han informado más de 100 mutaciones diferentes, la mayoría de éstas codifica por una proteína que retiene su función enzimática. De acuerdo con lo anterior y de otros datos en modelos animales de la enfermedad, se ha sugerido que estas mutaciones causan muerte de las motoneuronas y sus axones. En la actualidad no existe una explicación satisfactoria del mecanismo por el cual este proceso ocurre.

Clínica

El inicio de la ELA es insidioso, presentándose de múltiples maneras tales como incapacidad para mover una llave, pie caído, o dificultad para deglutir o para hablar. La mayoría de los pacientes visitan diferentes médicos antes de tener un diagnóstico exacto. Además, un número considerable de pacientes pueden tener procedimientos quirúrgicos innecesarios para aliviar una presunta enfermedad espinal cervical o compresión nerviosa. Es también común diagnosticar y tratar inicialmente a estos

pacientes como con polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. Una diferencia importante entre ELA y una neuropatía es la falta de síntomas o signos sensoriales, la presencia de reflejos osteotendinosos normales o hiperactivos, y la falta de características de desmielinización en los estudios neurofisiológicos. En estos pacientes es frecuente la presencia de otras enfermedades tales como espondilosis cervical y neuropatía diabética. No es fácil predecir la evolución de la enfermedad. Sin embargo, aquellos pacientes con síntomas de compromiso de la musculatura bulbar tienen un pronóstico más malo que aquellos con compromiso predominante de las extremidades (figura 12-14). Además, se ha observado que los pacientes con signos predominantes de neurona motora superior tienen un curso de evolución más lento. Es importante tener en cuenta que estas generalizaciones no son uniformes y que en todos los casos la evolución de la enfermedad es continua y puede seguirse de manera objetiva con pruebas tales como la medida del peso y de la capacidad vital.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes es sintomático y paliativo. El único fármaco aprobado hasta el momento para el manejo de estas personas es el riluzol, un compuesto que fue desarrollado para inhibir la liberación de gluta-

mato. Algunos ensayos clínicos han demostrado que este fármaco puede disminuir la rapidez de la evolución de la enfermedad y, por tanto, esta alternativa debe de ofrecerse siempre que sea posible. El uso de presión positiva en la vía aérea y el mantenimiento de una buena nutrición son otras intervenciones que han demostrado un efecto benéfico en la supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes. Debe hacerse todo lo posible por mantener el peso de estas personas dentro de límites normales, y debe considerarse una gastrostomía percutánea en aquellos casos en los cuales el peso no pueda mantenerse o cuando la capacidad vital disminuye por debajo de 50% de lo esperado. Además, este procedimiento es muy efectivo para prevenir neumonías por aspiración, que pueden tener consecuencias mortales para estos pacientes.

VARIANTES DE LA ELA

Las variantes de la ELA se distinguen de la ELA clásica ya sea por características clínicas definidas o por la identificación de una anomalía genética específica. La atrofia muscular progresiva y la esclerosis lateral primaria son enfermedades de la motoneurona de comienzo en la etapa adulta de la vida, que afectan sólo la neurona motora superior (esclerosis lateral primaria) o la neuro-



Figura 12-14. Esclerosis lateral amiotrófica. Atrofia de la mano (A), de la lengua (B) y de los músculos paraespinales (C) en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica.

na motora inferior (atrofia muscular progresiva). Muchos pacientes diagnosticados inicialmente con alguna de estas enfermedades posteriormente desarrollan ELA clásica, y es poco frecuente que un paciente se mantenga de manera indefinida con compromiso selectivo de la neurona motora superior o de la neurona motora inferior.

La atrofia muscular espinal bulbar (enfermedad de Kennedy) es una enfermedad de la motoneurona heredada con un patrón asociado al cromosoma X y causada por mutaciones en el receptor de andrógenos que lleva a la expansión en el número de repeticiones CAG. Los pacientes masculinos con esta enfermedad presentan insensibilidad a los andrógenos la cual se manifiesta con ginecomastia e infertilidad debida a un bajo conteo de espermatozoides. Clínicamente la presentación típica incluye debilidad muscular bulbar proximal y distal con fasciculaciones y reflejos osteotendinosos hipoactivos o ausentes. También pueden detectarse temblor y alteraciones sensitivas, lo cual es útil para distinguir estos pacientes de aquellos con ELA.

Recientemente se han identificado otras formas de enfermedad de motoneurona que clínicamente son muy diferentes a la ELA. Entre ellas se encuentra la ELA-2, la cual es de inicio en la edad juvenil, se caracteriza por síntomas de la motoneurona superior, y es ocasionada por mutaciones en la proteína alsina, y la ELA-4 que causa un síndrome de atrofia distal que se hereda de forma autosómica dominante y se encuentra asociada con una mutación en el gen de la proteína senetaxina. Finalmente, de manera reciente se identificó una mutación en el gen que codifica la proteína de transporte axonal dinactina como causa de un síndrome de atrofia muscular espinal con parálisis de las cuerdas vocales.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL DE LA INFANCIA

Las atrofia musculares espinales de la infancia son un conjunto de entidades heredadas con un mecanismo autosómico recesivo que de acuerdo a la edad de inicio y las habilidades motoras de cada paciente se dividen en tres categorías (Russman, 2007). En la forma infantil (tipo I o de Werdnig-Hoffman) los síntomas comienzan antes de los seis meses de edad. Estos pacientes nunca logran sentarse y en general mueren antes del segundo año de vida. Las de tipo II y III (de Kugelberg-Welander)

son menos severas que la tipo I. Los pacientes con atrofia muscular espinal tipo II logran sentarse independientemente. Sin embargo, la mayoría muere antes de los dos años de edad. Finalmente, los pacientes con la forma III pueden pararse y caminar, y la expectativa de vida es variable.

La variabilidad clínica de este grupo de enfermedades se atribuye a la presencia en grados variables de una proteína conocida como "proteína de supervivencia de la motoneurona" (*Survival Motor Neuron Protein* [SMN]) el gen de la cual se encuentra en los humanos en el cromosoma 5q. La mayoría de la proteína funcional es producida por el gen *SMN-1*, en tanto que el gen *SMN-2* produce una forma inestable de la proteína SMN que es degradada rápidamente. Los pacientes con atrofia muscular espinal no tienen un gen *SMN1* funcional y dependen en su totalidad del gen *SMN2* para la producción de esta proteína. Los pacientes con la forma tipo I de la enfermedad tienen sólo 1 o 2 copias del gen *SMN2*, en tanto que aquellos con la formas tipo II o III tienen un número elevado de copias *SMN2* que producen cantidades aumentadas de la proteína. La gravedad clínica de la enfermedad se encuentra directamente relacionada con el número de copias *SMN2*. Las formas de terapéutica experimental disponibles en la actualidad buscan aumentar la transcripción del gen *SMN2* y reducir la degradación de la proteína SMN. La función de la proteína SMN en el desarrollo y supervivencia de la motoneurona no ha sido esclarecido. Modelos animales han demostrado que deleciones del gen *SMN* son mortales.

El comienzo y evolución de la atrofia muscular espinal sugiere que en aquellos pacientes con la forma tipo I de la enfermedad la pérdida de las motoneuronas ha ocurrido en casi su totalidad cuando el paciente todavía está dentro del útero o muy poco después del nacimiento. En estos casos hay relativamente poca progresión biológica de la enfermedad después del nacimiento. Basados en esta observación, se ha propuesto que la presentación clínica de esta entidad está determinada por el efecto del crecimiento y desarrollo normal de un niño quien no tiene la suficiente fuerza muscular para sostener su propio crecimiento; lo anterior desde luego tiene implicaciones evidentes para la terapéutica de esta enfermedad. Por ejemplo, si la muerte de motoneuronas no es un evento progresivo después del nacimiento, entonces cualquier terapéutica disponible debe de administrarse antes o inmediatamente después de nacer.

REFERENCIAS

- Benson MD, Kincaid JC: The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;36: 411-423.
- Burns TM: Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2008;28: 152-167.
- De Freitas MR: Infectious neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:548-552.

- DiMauro S, Bresolin N, Hays AP: Disorders of glycogen metabolism of muscle. *Crit Rev Clin Neurobiol* 1984; 1:83-116.
- DiMauro S, Eastwood AB: Disorders of glycogen and lipid metabolism. *Adv Neurol* 1997;17:123-142.
- DiMauro S, Moraes CT, Shanske S *et al.*: Mitochondrial encephalomyopathies: biochemical approach. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:443-449.

- Gajdos P, Chevret S:** Treatment of myasthenia gravis exacerbations with IVIG. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:271-275.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K:** Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002277, 2006.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka K:** Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002277, 20008.
- Gajdos P, Tranchant C, Clair B et al.:** Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-1693.
- Hughes RA:** Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 1997;1:129-130.
- Hughes RA:** Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *Transfus Sci* 1993;14:3-8.
- Hughes RA, Rees JH:** Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 1994;7:386-392.
- Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R et al.:** Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:736-740.
- Jacobs BC, Koga M, van RW et al.:** Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2008;194:181-190.
- Jani-Acsadi A, Krajewski K, Shy ME:** Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. *Semin Neurol* 2008;28:185-194.
- Khan J, Harrison TB, Rich MM:** Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:165-177.
- Kles KA, Vinik AI:** Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:131-145.
- Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI:** A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Transfus Sci* 1994;15:389-392.
- Lanska DJ:** Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
- Lo YL, Fook-Chong S, Wong PS et al.:** Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a multiracial Asian perspective. *Eur J Neurol* 2008;15(8):e81-82.
- Mimori T, Imura Y, Nakashima R et al.:** Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:523-529.
- Pipitone N, Salvarani C:** Established and new treatments of the idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:896-906.
- Russman BS:** Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22:946-951.
- Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R et al.:** An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):400-406.
- Sansone V, Meola G, Links TP et al.:** Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev* CD005045, 2008.
- Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV et al.:** Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* CD002828, 2005.
- Steele JC, McGeer PL:** The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology* 2008;70:1984-1990.
- van der Meche FG, Schmitz PI:** A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
- Vermeulen M:** Intravenous immunoglobulin: a first-line treatment in CIDP? *Lancet Neurol* 2008;7:115-116.
- Vernino S:** Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 2007;4:305-314.
- Vernino S:** Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:193-199.
- Vernino S, Geschwind M, Boeve B:** Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13:140-147.
- Yepes M, Palacios E, Leon F et al.:** Enfermedades Neuromusculares. En: *Neurología* (Toro J, Yepes M, Palacios E, eds.), McGraw-Hill, 2001: 221-263.
- Yuki N, Koga M:** Bacterial infections in Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Curr Opin Neurol* 2006;19:451-457.
- Yuki N, Kuwabara S:** Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:238-249.

Enfermedades de la mielina

Jaime Toro Gómez, Gabriel Herrera Almarío

Es necesario diferenciar entre las enfermedades desmielinizantes y las dismielinizantes. En este capítulo se tratan estos dos grupos de enfermedades que comprometen la mielina. Se hace énfasis en las enfermedades desmielinizantes, sobre todo en la esclerosis múltiple, por ser una de las más frecuentes y significativas de este tipo.

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

La clasificación de las enfermedades desmielinizantes ha sido a través de los tiempos una tarea difícil. Por ejemplo la diferenciación entre encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple (EM) puede ser en algunos casos complicada. Recientemente se ha logrado diferenciar en una forma clara, entre neuromielitis óptica y EM y éste será un tema de discusión más adelante. Dentro de las otras formas de EM, figuran la variante fulminante de la enfermedad conocida como de Marburg y otras formas que simulan lesiones tumorales. Algunos expertos han clasificado a las enfermedades desmielinizantes idiopáticas de la siguiente manera (cuadro 13-1).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple se conoce como entidad clínico-patológica, desde hace más de 100 años. A partir del siglo XIX aparece una descripción de la enfermedad, cuando se informó el caso de Santa Ledwina de Schiedman, quien presentó una sintomatología consistente en parálisis de una extremidad, disfagia, trastornos sensitivos y problemas visuales. Las primeras descripciones detalladas de esta entidad se hicieron hace 100 a 150 años. Jean Cruveilhier (1835) y Robert Carswell (1938) fueron los primeros en describir áreas de esclerosis en la médula espinal y el tallo encefálico. Charcott (1860) describió los síntomas clínicos de la enfermedad, atribuibles a lesiones en la sustancia blanca.

Aproximadamente de 350 000 a 450 000 individuos se les ha diagnosticado esclerosis múltiple en EUA, 1 000 000 a nivel mundial, con un estimativo de 10 000 nuevos casos diagnosticados en EUA anualmente. La prevalencia de la esclerosis múltiple es muy variada en las diferentes partes del mundo, pero en las latitudes norte la enfermedad tiende a ser mucho más frecuente. Por ejemplo su prevalencia en algunas zonas de Escocia es de 309 por 100 000 habitantes mientras que en el norte de EUA es de 58 por 100 000 habitantes y en Japón, África y Sudamérica desciende hasta cuatro personas por cada 100 000 habitantes (Reder *et al.*, 1983). En Bogotá, Colombia la prevalencia se ha estimado en 4.41 por 100 000 habitantes (Toro *et al.*, 2007), variando entre 1.48 en Antioquia y 4.98 en Risaralda, Colombia (Sánchez *et al.*, 2000). La incidencia de la enfermedad es casi 1.8 veces mayor en mujeres que en varones, afecta más a caucásicos y la edad de aparición más frecuente está entre los 20 y 40 años (Baum y Rothschild, 1981).

Cuadro 13-1. Clasificación de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias de tipo idiopático

Prototipo de la esclerosis múltiple: Recaída y remisión secundariamente progresiva
Síndromes clínicos aislados: Neuritis óptica Lesión aislada a nivel del tallo Mielitis transversa (por lo general parcial)
Fulminante/monofásica: Encefalomiелitis aguda diseminada Focal/multifocal fulminante (tumefacta, de Margburg, de Balo)
Síndromes recurrentes desmielinizantes de distribución restringida: Neuromielitis óptica Mielitis transversa recurrente Neuritis óptica recurrente
Síndromes progresivos primarios: Mielopatía progresiva crónica Demencia crónica/trastornos frontales Neuropatía óptica progresiva Síndrome progresivo cerebeloso
Esclerosis múltiple benigna

Factores genéticos

Por muchos años se ha sospechado susceptibilidad genética a la esclerosis múltiple. Esta teoría se basa en el hecho de que parientes muy cercanos a pacientes que la padecen tienen un cierto riesgo de desarrollarla. Cerca de 10 a 15% de los pacientes con EM tendrán un familiar afectado. Para poner esto en una cifra real, 1% de los hijos o hermanos de pacientes con esclerosis múltiple tendrán riesgo de desarrollar esta enfermedad desmielinizante.

La relación estrecha entre esclerosis múltiple y un HLA (antígeno leucocitario humano por sus siglas en inglés) específico, da una mayor evidencia del componente genético de esta enfermedad. Se ha comprobado una relación entre susceptibilidad a la esclerosis múltiple y los alelos de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad DR15 y DQ6 y sus correspondientes genotipos DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, en pacientes del norte de Europa y caucásicos de Norteamérica con esclerosis múltiple (Sawcer *et al.*, 1997). En otro estudio llevado a cabo entre japoneses con esclerosis múltiple se demostró que entre pacientes del hemisferio occidental estaba relacionada con los genotipos DRB 1*1501 y DRB5*0101, mientras que en los asiáticos no (Kira *et al.*, 1996).

Clásicamente la asociación genética más importante para conferir riesgo para la enfermedad es el HLA en el cromosoma 6p21. Sin embargo, estudios recientes han encontrado nuevos genes que pueden estar relacionados con susceptibilidad a la enfermedad. Específicamente, se han descrito variaciones en el gen del receptor α de la interleucina 2 (IL2RA) y en el gen de la cadena α del receptor de la interleucina 7 (IL7RA) (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2007, Lundmark *et al.*, 2007). Esta asociación ya ha sido corroborada en la población europea (Weber *et al.*, 2008). Variaciones en estos genes han sido reportadas en enfermedades autoinmunitarias como diabetes mellitus y enfermedad de Graves. El hallazgo de relación entre estos genes y la EM refuerza la hipótesis que polimorfismos en genes relacionados con la regulación inmunitaria son importantes para la aparición de la enfermedad (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2007).

Factores ambientales

En definitiva, varios factores ambientales se relacionan con esta enfermedad. El que la esclerosis múltiple sea más común en algunas latitudes tiene una relación directa con el ambiente y muchos factores se han propuesto, como el clima, la vegetación, la dieta, el cigarrillo e incluso la radiación solar, la cual varía directamente con la latitud. Factores de migración también respaldan la idea de que el ambiente tiene una importancia singular en el desarrollo de la EM. Dean (1967) es quien por primera vez advierte un número desproporcionado de casos de esclerosis múltiple en emigrantes del norte de Europa y especialmente de Inglaterra. Se ha observado también una relación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y la

EM. Mientras que en la población de pacientes con EM la mayoría son seropositivos para este virus, en la población general sólo de 5 a 10% presentan anticuerpos contra el VEB (Cepok *et al.*, 2005).

Aspectos inmunológicos

La lesión patológica más característica de la esclerosis múltiple, es la placa de desmielinización. Ésta ocurre más en la sustancia blanca, especialmente en la región periventricular, el nervio óptico, el tallo encefálico, el cerebelo y la médula espinal. Debido al origen inmunológico de la enfermedad, ha surgido un gran entusiasmo por el estudio de los linfocitos T en la esclerosis múltiple. El número total de linfocitos T es normal en pacientes con esta enfermedad, pero durante un ataque agudo éstos se reducen (McFarlin, 1989). La lesión aguda observada se caracteriza por un acúmulo perivascular y parenquimatoso de linfocitos T y macrófagos. Tanto los linfocitos T4 cooperadores como los T8 supresores están presentes en esta lesión, con los T8 y T4 en la misma proporción, o en una mayor proporción los T8. Esto contrasta con la sangre periférica, en la que los linfocitos T8 y T4 están en una proporción de 1:2 o 1:3.

Un dato casi constante en la esclerosis múltiple es la síntesis de IgG dentro de la barrera hematoencefálica, incluso durante periodos de remisión. Aún no se ha aclarado por qué se produce esta reacción, pero se han propuesto algunas hipótesis, como la de una reacción antigénica o que exista una célula B no específica en el sistema nervioso central (SNC) del paciente con esclerosis múltiple (Antel, 1987), o la presencia de una respuesta con anticuerpos a un antígeno que no ha sido identificado hasta el momento (Frohman *et al.*, 2006).

Por lo anterior se encuentra en forma casi constante un aumento de IgG, aunque también puede observarse un aumento de IgA e IgM. Las bandas oligoclonales parecen representar IgG producida por clones de células B, que no se encuentran en la sangre periférica (Frohman, 2006), lo que demuestra la respuesta a un antígeno específico del SNC. Estas bandas oligoclonales pueden estar presentes hasta en 90% de los pacientes con EM. También pueden observarse en otras enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, la panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) y otras más.

Pueden existir otro tipo de células que desempeñan una función importante en la patogénesis de la enfermedad. Se ha encontrado una disminución de células T CD4⁺/CD25⁺ y CD8⁺ reguladoras, que pueden estar disminuidas en los pacientes con EM. El acetato de glatiramer puede aumentar la cantidad de células de este tipo (Frohman *et al.*, 2006).

Patología

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria en la que existe reacción linfocitaria y mononuclear en el parénquima del SNC, se produce desmielinización importante con conservación de los axones y daño de los oligodendrocitos con proliferación astrocítica. Los ha-

llazgos anteriores junto con la pérdida de la mielina constituyen la placa de desmielinización. Aunque pueden observarse en la médula espinal, el tallo encefálico y el nervio óptico, la localización más frecuente es la periventricular, que se observa hasta en 90% de los casos. Estas placas también pueden encontrarse en la sustancia gris, principalmente en localización subpial. Las placas aisladas rara vez miden más de 1.5 cm.

Las características histológicas de las lesiones agudas de la EM incluyen márgenes no definidos, hiper celularidad, infiltración perivascular importante por linfocitos pequeños, edema del parénquima, pérdida de la mielina y de los oligodendrocitos, daño axonal difuso, células plasmáticas, macrófagos con mielina fagocitada, astrocitos hipertróficos y poca o ninguna cicatrización astrogial. Las lesiones encontradas en una EM crónica activa muestran un borde definido con células que infiltran los espacios perivascuales, macrófagos con fagocitosis de mielina, astrocitos hipertróficos, degeneración axonal y desmielinización. Las lesiones en la enfermedad crónica silenciosa muestran bordes definidos, tejido de cicatrización y reducción en los axones desmielinizados y macrófagos. Hay vasos sanguíneos con hialinización en su pared y leucocitos ocasionales. Hay pocos o ningún oligodendrocito (Frohman *et al.*, 2006).

Aspectos clínicos

El curso clínico de la esclerosis múltiple varía mucho de paciente a paciente. Ochenta y cinco por ciento de los enfermos tienen la forma de recaída y remisión (RR) y ésta ocurre sobre todo antes de los 40 años de edad, mientras que la forma secundariamente progresiva (SP) que ocupa 15% se observa por lo general después de los 50 años. Los pacientes con la forma de recaída y remisión tienen en promedio, un episodio de disfunción neurológica por año. Cada recaída es seguida por una secuela o recuperación total de su cuadro clínico y está separada de otra recaída por un periodo asintomático. El 50% de los pacientes con la forma de recaída y remisión pasan a esclerosis múltiple secundariamente progresiva en el curso de los siguientes 10 años y 80% a los 20 años. Aproximadamente 40% de las formas progresivas ya sean primarias o secundarias, presentan recaídas. Esta forma secundariamente progresiva se caracteriza por una evolución lenta de la enfermedad o asociada a episodios de recaída como se mencionó antes. El paso de una forma de recaída y remisión a una secundariamente progresiva no ocurre en un periodo determinado. Entre 10 y 15% de los pacientes tienen una forma primariamente progresiva (PP). En ésta existe deterioro progresivo desde su inicio. Los pacientes con la forma primariamente progresiva desarrollan los primeros síntomas entre los 40 y 50 años de edad; por lo general, muchos de estos enfermos tienen un deterioro progresivo de la marcha con escasas lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética cerebral (Lublin y Reingold, 1996). Los síntomas pueden desarrollarse de minutos a horas en 40% de los enfermos, durante varios días en 30% y lentamente durante semanas a meses en 20% de los pacientes. La discapacidad puede

ser irreversible y aparecer a los 8, 20 o 30 años, llevando al paciente a una discapacidad en la escala DSS de 4, 6 y 7 respectivamente. En los pacientes con la variedad de EM de recaída y remisión, la discapacidad tiende a ser menos importante que en aquellos con EM secundariamente progresiva.

Criterios diagnósticos

Desde los tiempos de Allison y Millar cuando propusieron los criterios para el diagnóstico de la esclerosis múltiple en 1954, éstos han venido evolucionando y actualizándose en numerosas ocasiones, principalmente debido a los avances en el campo de la resonancia magnética (RM) y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque los criterios van modificándose con el tiempo algunos principios básicos fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad prevalecen, como por ejemplo: 1) diseminación de las lesiones en el tiempo y el espacio y que afectan de manera principal la sustancia blanca; 2) anomalías objetivas al examen neurológico demostradas preferiblemente al momento de valorar al paciente aunque no necesariamente; 3) curso temporal, consistente en recaídas que duran por lo menos 24 h y que están separadas por un periodo de uno o más meses o que la enfermedad evoluciona, produciendo discapacidad por un periodo mínimo de seis meses; 4) ausencia de otro diagnóstico que explique mejor los síntomas. En versiones más antiguas de los criterios diagnósticos se consideraba que los pacientes deberían estar entre los 10 y 50 años de edad. En la actualidad se considera que el diagnóstico de la enfermedad se puede hacer en personas más jóvenes o en mayores; 5) el diagnóstico definitivo o comprobado de EM sólo puede hacerse por patología.

Los criterios para el diagnóstico de EM más utilizados hasta hace algunos años fueron los de Poser que se implementaron en 1983 (cuadro 13-2) En el 2001 se publicó la versión más nueva de criterios, los de McDonald (McDonald *et al.*, 2001) (cuadro 13-3). En éstos se asevera que las lesiones extensas de desmielinización en la médula espinal, que ocupen más de dos segmentos vertebrales hacen dudoso el diagnóstico de EM y hacen necesario descartar lesiones compatibles con mielitis aguda o neuromielitis óptica. En el año 2005 se revisaron los criterios de McDonald por un grupo de expertos en Amsterdam (Polman *et al.*, 2005) (cuadro 13-4). En esta reunión se discutió muy particularmente cómo las lesiones medulares debían tenerse en cuenta para la diseminación en el espacio. El uso de la secuencia T2 en la RM también se consideró importante para la diseminación en el tiempo. A su vez, la síntesis de IgG a nivel intratecal también es de importancia en el diagnóstico de la esclerosis múltiple primariamente progresiva. El comité aclaró que una lesión medular que realce con el medio de contraste puede ser equivalente a una lesión cerebral que también lo haga y que además las lesiones medulares podían contarse como lesiones infratentoriales.

La resonancia magnética cerebral, es un procedimiento fundamental para el diagnóstico de la esclerosis múltiple; este estudio arroja un resultado anormal en 90

Cuadro 13-2. Criterios diagnósticos de Poser *et al.***Esclerosis múltiple definitiva apoyada en clínica**

Según la clínica, la esclerosis múltiple definitiva deberá presentar una de estas condiciones:

1. Dos episodios de la enfermedad y evidencia de dos lesiones separadas
2. Dos episodios de la enfermedad, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra

Esclerosis múltiple definitiva apoyada en laboratorio

El diagnóstico puede hacerse si cumple uno de los siguientes parámetros:

1. Dos episodios de la enfermedad y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, más la presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG también en LCR
2. Un episodio de la enfermedad, más evidencia clínica de dos lesiones y presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG también en LCR
3. Un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra diferente, además de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG

Esclerosis múltiple probable apoyada en clínica

El diagnóstico puede hacerse si cumple una de estas condiciones:

1. Dos episodios de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión
2. Un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de dos lesiones
3. Un episodio de la enfermedad y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra

Esclerosis múltiple probable apoyada en laboratorio

El paciente debe tener dos episodios de la enfermedad, además de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG

a 95% de los pacientes con la enfermedad, pero está claro que en los casos iniciales esta cifra puede ser menor.

Manifestaciones clínicas**Neuritis óptica**

La neuritis óptica se presenta como un síntoma inicial de esclerosis múltiple en aproximadamente 16% de los pacientes. Por lo general, existe dolor retroocular con escotomas centrales, temporales, e incluso puede presen-

tarse hemianopsia. También pueden observarse defectos altitudinales. Los pacientes con neuritis óptica y placas de desmielinización en la RM cerebral, además de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, tienen más propensión a presentarla. Estadísticas antiguas muestran que 14 a 85% de los pacientes con neuritis óptica desarrollan esclerosis múltiple. Otras estadísticas más recientes muestran que más de 50% de los pacientes con neuritis óptica también la desarrollan. Asimismo se ha visto que los pacientes con neuritis óptica y placas de desmielinización en la RM cerebral, tienen 56% de posibilidades de desarrollar esclerosis múltiple, mientras que aquellos que presentan RM cerebral normal, tienen posibilidad de desarrollar la enfermedad en 16% de los casos (Paty y Ebers, 1998). El tratamiento aceptado hoy día para el manejo de una neuritis óptica es la administración de metilprednisolona, 250 mg cada 6 h durante 3 días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día durante 11 días. La metilprednisolona está indicada especialmente en el tratamiento de pacientes con agudeza visual menor a 20/40 (Beck *et al.*, 1992).

Déficit motor

El déficit motor en los pacientes con EM se produce por compromiso de varias vías, como la corticobulbar, la corticoespinal, la cerebelosa y la sensorial, adicionalmente, la fatiga puede contribuir al compromiso motor. La debilidad de las extremidades es un factor constante en la EM y, en especial, en las formas avanzadas de la enfermedad. El compromiso motor más frecuente es el de los miembros inferiores, siendo éste asimétrico, seguido de la disminución de la fuerza en una extremidad inferior y una superior muy a menudo del mismo lado. El compromiso aislado de una extremidad superior es raro y el de las extremidades superiores más aún. La discapacidad motora casi nunca es debida sólo a la debilidad. Existen otros factores que influyen como la ataxia de origen cerebeloso, el temblor o los cambios en el sentido de posición. La instauración de una hemiparesia puede ser muy rápida llegando a simular una enfermedad cerebrovascu-

Cuadro 13-3. Criterios para el diagnóstico de la EM según McDonald *et al.*

Ataques clínicos	Lesiones objetivas clínicamente	Requerimientos adicionales	Revisión de Amsterdam (2005)
2 o más	2 o más	2 o más	2 o más
2 o más	1	Diseminación en el espacio (clínica o por RM) o LCR positivo y 2 o más lesiones en RM	Clarificación en cuanto a considerar las lesiones medulares
1	2 o más	Diseminación en tiempo (clínica o por RM)	Lesiones nuevas en T2 después de 3 meses del ataque que cumplen con la diseminación en el tiempo
1 (presentación monosintomática)	1	Diseminación en el espacio (clínica o por RM) o LCR positivo y 2 o más lesiones en RM	Clarificación en cuanto a considerar las lesiones medulares
0 (evolución de la enfermedad desde su inicio)	1	Diseminación en tiempo (RM) evolución por 1 año y LCR + diseminación en el espacio (RM cerebral/médula, potenciales evocados visuales +)	Progresión por 1 año y 2 de 3 de: – 9 lesiones cerebrales en T2 y potenciales visuales + – 2 lesiones T2 en médula – LCR positivo

Cuadro 13-4. Criterios de McDonald (Revisión Grupo de Amsterdam)

Diseminación en el tiempo

Básicamente hace referencia a que 3 o más meses después de un ataque de EM se visualicen lesiones que tomen el medio de contraste en RM, en un sitio que no coincida con las lesiones del ataque anterior. También son aceptables nuevas lesiones en T2 o lesiones que tomen el medio de contraste 6 meses después del evento clínico

Diseminación en el espacio

Tres de los siguientes:

- Una o más lesiones que tomen el medio de contraste (gadolinio) o 9 o más lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones que tomen el medio de contraste
- Una o más lesiones infratentoriales (recordar que en los criterios modificados de McDonald las lesiones medulares pueden tomarse como infratentoriales)
- Una o más lesiones yuxtacorticales
- Tres o más lesiones periventriculares

La resonancia magnética cerebral, es un procedimiento fundamental para el diagnóstico de la esclerosis múltiple; este estudio arroja un resultado anormal en 90 a 95% de los pacientes con la enfermedad, pero está claro que en los casos iniciales esta cifra puede ser menor

lar. En casos en los que haya aparición rápida de paraparesia, se produce disminución del tono inicialmente aumentando después lo que genera espasticidad, hiperreflexia y signos piramidales como respuesta plantar extensora (de Babinski) o signo de Hoffman. En la EM puede presentarse también disminución de los reflejos osteotendinosos si se tiene en cuenta que puede haber compromiso de la raíz dorsal en su zona de entrada. Una de las mayores preocupaciones del paciente con esclerosis múltiple es no poder caminar por pérdida de la fuerza en los miembros inferiores. La espasticidad es quizá, con la pérdida de fuerza, uno de los síntomas que más interfieren con la marcha. Existen algunos pacientes que tienen buena fuerza, pero muestran espasticidad y otros que están débiles y no presentan este síntoma. Muchas veces el tratamiento de la espasticidad deteriora la marcha, lo que ocasiona cierto grado de debilidad. El tratamiento de este síntoma se realiza mediante el uso de baclofén que puede utilizarse en dosis de 60 a 120 mg o más; sin embargo, en algunos pacientes genera debilidad. Para algunos expertos el medicamento de primera elección para el manejo de la espasticidad es la tizanidina en dosis de 8 mg, 4 veces al día. Se considera útil por sus menores efectos secundarios; sin embargo, puede producir sedación indeseable. Las benzodiazepinas como el diazepam y el clonazepam también pueden utilizarse con buenos resultados. El baclofén también ha sido utilizado por vía intratecal para disminuir los espasmos importantes y cuadros de espasticidad. No se recomienda suspenderlo de manera abrupta y funciona mejor cuando se asocia a un programa de rehabilitación. La toxina botulínica también se puede utilizar; sin embargo, su uso es limitado por el requerimiento de dosis muy elevadas y su tiempo de acción que es de cerca de 3 a 4 meses.

Signo de Lehrmitte

Aunque este signo puede verse en personas con esclerosis múltiple, no es específico de la enfermedad. Está

caracterizado por sensación de electricidad que se propaga a lo largo de la columna y hasta los miembros inferiores como respuesta a flexión del cuello. Se observa como síntoma inicial de esclerosis múltiple en 5% de los pacientes y los enfermos manifiestan presentarlo en algún momento de la enfermedad en 38% de los casos. Puede encontrarse en otras enfermedades neurológicas como la degeneración combinada subaguda de la médula espinal, la enfermedad discal de la columna cervical, el traumatismo cervical, la espondilólisis cervical, la aracnoiditis, la mielitis por radiación, los tumores medulares y otras entidades.

Vértigo

El vértigo como primer síntoma de esclerosis múltiple es bastante raro, puede verse en 1.7% de los pacientes; junto con diplopía, disartria u otros síntomas de cerebelo o tallo encefálico, puede ser más frecuente.

Fenómeno de Uhthoff

Hay pacientes quienes experimentan empeoramiento de sus síntomas al exponerse a temperaturas elevadas como por ejemplo tomar una ducha de agua caliente, fiebre producida por infección, ejercicio prolongado o inclusive al tomar una taza de café o té caliente. El fenómeno se produce por disminución en la conducción neuronal o inclusive por bloqueo total en la conducción de las fibras desmielinizadas al someterse a temperaturas elevadas. Es importante reconocer este fenómeno ya que puede interpretarse falsamente como recaída e iniciar de manera equivocada tratamiento con esteroides.

Movimientos oculares

La diplopía en un paciente con esclerosis múltiple puede observarse en el curso de la enfermedad hasta en 39% de los casos por compromiso del tallo encefálico. Se debe principalmente, a la afección del fascículo longitudinal medio, que produce una oftalmoplejía internuclear caracterizada por limitación en la aducción de un ojo con nistagmo del ojo contralateral. También puede presentarse un síndrome del uno y medio, en el cual ocurre oftalmoplejía de un lado por compromiso del núcleo del VI par craneal y del fascículo longitudinal medio del lado contralateral. Puede haber nistagmo en todas sus variedades hasta en 56% de los casos al momento del estudio. Sin embargo, el nistagmo más frecuente es el horizontal sin oscilopsia. El nistagmo de torsión hacia abajo se observa en pacientes con compromiso del fascículo longitudinal medio y del VI par craneal. Para el tratamiento de este tipo de nistagmo suele utilizarse la memantina con buenos resultados (Starck *et al.*, 1997). La diplopía generada por compromiso aislado del III, IV o VI par craneales suele ser bastante rara, siendo el compromiso del VI par craneal el más frecuente. También puede haber compromiso de los movimientos sacádicos y de seguimiento por las placas de desmielinización a nivel del tallo.

Síntomas sensitivos

Los síntomas sensitivos son una manifestación inicial de una EM o el síntoma con el cual se inicia una recaída. Se

describe que puede iniciar como sensación de parestesia o hipoestesia que afecta un pie y luego se propaga a lo largo de toda la extremidad. Con frecuencia se compromete el periné, las regiones glúteas, o ambos. Puede perderse la sensación para orinar o defecar, al igual que la sensibilidad a nivel genital. Algunos pacientes con esclerosis múltiple experimentan sensación de calor cuando se exponen a un estímulo frío. Las parestesias persistentes se han descrito hasta en 84% de los pacientes. La sensibilidad cortical rara vez se afecta y se observa sólo en casos de desmielinización masiva a nivel parietal. Los cambios a nivel propioceptivo con disminución de la sensibilidad posicional y vibratoria son frecuentes y afectan la marcha. El dolor es otra manifestación de la EM, puede presentarse en 35 a 37% de los pacientes con la enfermedad. Puede iniciar como un dolor lumbar que se irradia a miembros inferiores (MMII) o en la región torácica o cervical. Es importante anotar que hay pacientes que se quejan de sensación de banda a nivel abdominal o torácico que por lo general se produce por lesión de desmielinización a nivel medular.

Cambios cognitivos y neuropsiquiátricos

Hoy día se acepta que es común que los pacientes con EM presenten déficit cognitivo. En algunas series se calcula que 45 a 65% de los casos tienen déficit cognitivo (De Sousa *et al.*, 2002). La atención y algunas funciones ejecutivas se afectan al inicio e incluso antes de que se vea el compromiso de la memoria. El razonamiento conceptual y la fluidez verbal también se afectan. La memoria de trabajo, pero también la memoria remota pueden comprometerse en alguno de los estadios de la EM. Las funciones cognitivas se afectan más en la forma progresiva de la enfermedad que en la variedad de recaída y remisión. Los pacientes con este compromiso tienden a estar más discapacitados y su sociabilidad se afecta seriamente. Desde el punto de vista neuropsiquiátrico también puede observarse depresión y euforia en estos pacientes. Los cuadros de demencia que también pueden observarse se correlacionan en ocasiones con cambios en la RM cerebral e inclusive con la espectroscopia. En cuanto a los cambios neuropsiquiátricos observados en la EM, el más frecuente es la depresión, con una prevalencia a lo largo de la vida de 50%. Aunque su explicación no es fácil de determinar, se considera que está relacionada con la situación de estrés que vive el paciente, más que por las lesiones desmielinizantes vistas en la RM cerebral. Algunos expertos consideran que las lesiones desmielinizantes sumadas a la difícil situación de los pacientes generan la depresión (Minden y Schiffer, 1990f). Los suicidios se presentan en forma escasa en la mayor parte de los informes.

Síntomas urinarios

Aproximadamente 90% de los pacientes con esclerosis múltiple experimentan en algún momento disfunción sexual o compromiso de esfínteres. En los casos de disfunción vesical el centro para la micción localizado en el puente provee la regulación para las fases de almacenamiento y evacuación de la vejiga. Cuando esta vía des-

cente se afecta, el control queda a cargo de la médula sacra sin regulación de los centros superiores. Los síntomas urinarios están caracterizados por urgencia urinaria, incontinencia producida por vejiga espástica e hiperreflexia, retención urinaria producida por vejiga flácida con imposibilidad para vaciarse a causa de disinergia del detrusor del esfínter vesical y por la presencia de vejiga espástica queriendo desocuparse contra un esfínter cerrado que predispone a infecciones urinarias. Para la vejiga espástica se recomienda el uso de oxibutinina en dosis de hasta 7.5 mg por día; también puede utilizarse la hiosciamina a una dosis máxima de 1.5 mg por día o bromuro de propantelina en dosis de 15 mg, 3 veces al día. Cuando la vejiga no está suficientemente activa puede estimularse con betanecol a dosis de 10 a 50 mg por día; la piridostigmina también puede ser útil. Deben tratarse las infecciones urinarias e incluso realizarse cateterismo intermitente.

Fatiga

La fatiga es un síntoma que muchas veces no recibe la suficiente atención; sin embargo, es una de las quejas más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple; puede observarse hasta en 75 a 90% de los pacientes con la enfermedad. Entre 50 y 60% de los enfermos refieren este síntoma como uno de los más significativos. La fisiopatología aún no se conoce. La fatiga o debilidad no es similar a la observada en la miastenia grave; se describe más como lasitud y falta de energía, tanto física como mental. El calor empeora la fatiga; los pacientes por lo general amanecen bien y empeoran en las horas de la tarde. Para el manejo de esta sintomatología se recomienda la amantadina en dosis de 100 mg cada 12 h. También puede usarse la pemolina, aunque es menos activa que la amantadina.

Disfunción sexual

Este síntoma casi no se discute con los pacientes que presentan esclerosis múltiple; sin embargo, hacerlo es muy importante. Los enfermos del sexo masculino por lo general tienen disfunción eréctil con problemas en la eyaculación; las mujeres tienen problemas de lubricación y falta de sensibilidad en el área genital con imposibilidad para alcanzar el orgasmo. Para el varón con disfunción eréctil el sildenafil es una buena opción, mientras que para las mujeres la aplicación de lubricantes antes de la relación sexual es de gran beneficio.

Síntomas paroxísticos

Un grupo pequeño de pacientes con esclerosis múltiple desarrolla síntomas paroxísticos. Éstos son generalmente focales, paroxísticos, presentándose actividad tónica caracterizada por espasmos, disartria, hemianestesia, ataxia, prurito o diplopía. Pueden observarse durante días a meses. Se diagnostican en ocasiones erróneamente como crisis convulsivas o episodios de isquemia cerebral transitoria. La neuralgia del trigémino es considerada un síntoma paroxístico y su manifestación es igual a la tradicional con excepción de que en los pacientes con EM por lo general es bilateral. Se calcula que cerca de 1% de los pacientes con EM presentan neuralgia del trigémino y 2% de

los pacientes con neuralgia del trigémino presentan EM. Las crisis de disartria y ataxia como se mencionó antes también constituyen síntomas paroxísticos y pueden durar segundos y repetirse hasta 100 veces al día. En el tratamiento de estos síntomas se ha utilizado la carbamazepina en dosis de 100 a 400 mg por día, y la gabapentina en dosis de 600 a 1 200 mg por día (Solaro *et al.*, 1998). Algunas veces se utiliza la bromocriptina en dosis de 5 mg, 2 veces al día (Khan y Olek, 1995) o la acetazolamida en dosis de 250 mg, 3 veces al día (Sethi *et al.*, 1992).

Ataxia y temblor

La esclerosis múltiple afecta al cerebelo, en casi 75% de los pacientes produciendo temblor, incoordinación y ataxia. Se recomienda el uso de isoniazida en dosis de 900 a 1 200 mg por día junto con piridoxina, 150 mg por día, para prevenir una neuropatía periférica. La isoniazida previene la degradación del GABA, un neurotransmisor importante del cerebelo. También se indica el uso de clonazepam en dosis de 0.5 mg, 2 veces al día y hasta 1 mg, 3 veces diarias. Otros medicamentos aceptados en el manejo del temblor son el propranolol, la primidona y el clorhidrato de trihexifenidilo.

Síntomas poco usuales

Dentro de los síntomas poco usuales en la EM figuran la epilepsia y los cuadros de afasia. La afasia se observa en procesos desmielinizantes masivos, con lesiones que simulan un tumor cerebral. Las crisis de disfasia también se asocian a cuadros de demencia por EM. La epilepsia puede tener prevalencia de hasta 2.3% en los pacientes con EM. Otro síntoma poco usual es el estado de coma, puede presentarse en casos en los que se observa desmielinización grande a nivel del tallo encefálico. Por lo general se observa en pacientes con enfermedad muy avanzada.

Hay situaciones como el embarazo que preocupan al médico tratante, si bien éste no está totalmente contraindicado en esclerosis múltiple; se ha observado que durante el embarazo, en especial, en el tercer trimestre, la enfermedad tiende a tener de manera significativa menos periodos de exacerbación, tal vez por la secreción placentaria de citocinas como la IL-10 que pueden regular la respuesta inmunológica de la enfermedad (Confavreux *et al.*, 1998). Sin embargo, después del parto pueden aumentar los periodos de exacerbación (Birk y Rudick, 1986; Confavreux *et al.*, 1998).

Síndrome clínico aislado

La esclerosis múltiple del tipo recaída y remisión usualmente inicia con la afectación aislada de una parte del sistema nervioso. Las presentaciones más frecuentes son la neuritis óptica, el síndrome de tallo encefálico y los síndromes espinales (mielopatías o mielitis). Utilizando los criterios revisados de McDonald, es posible hacer el diagnóstico de EM, al emplear la RM y demostrando nuevas lesiones mediante este procedimiento, aun en presencia de un solo ataque evidenciado clínicamente. La RM ayuda a predecir el desarrollo de EM en los síndromes clínicos aislados. Una RM anormal en un paciente con síndrome clínico aislado, puede predecir un segundo evento clínico

en 88% de los casos, en los próximos 14 años en promedio. Una RM normal por el contrario, hace más difícil la aparición de una segunda recaída desde el punto de vista clínico, se observa en 19% de los casos en promedio. Brex *et al.*, (2002) informaron 71 pacientes seguidos por 14 años después de un síndrome clínico aislado: 44/50 con RM cerebral anormal en T2 y 4/21 con RM cerebral normal desarrollaron EM. El volumen de las lesiones de desmielinización en RM, al momento de manifestarse la enfermedad o el aumento en el volumen a cinco años correlaciona moderadamente con la discapacidad del paciente. El interferón β -1a demora la conversión de estas lesiones clínicamente aisladas a esclerosis múltiple definitiva, disminuye también la actividad de la enfermedad vista en la RM. También se ha mostrado que disminuye la evolución de la atrofia cerebral. Alguna información reciente ha mostrado que el interferón β -1b hace lo propio. No se sabe qué tanto efecto positivo existe a largo plazo en cuanto a la actividad de la enfermedad y discapacidad. En el estudio CHAMPS que fue un estudio doble ciego aleatorio, controlado con placebo, se reclutaron 383 pacientes con síndrome clínico aislado. Los pacientes tenían dos o más lesiones en la RM y recibieron 30 μ g de interferón β -1a o placebo por tres años después de un esquema inicial de 3 días de metilprednisolona IV y 15 días de prednisolona. El grupo que recibió interferón tuvo menor proporción de evolución hacia la EM comparado con el que utilizó placebo: 35% comparado con 50%, respectivamente. El grado de discapacidad no se estudió (Kinkel *et al.*, 2006). Las lesiones en la RM cerebral también mostraron mejoría.

En el *Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group* (ETOMS) se incluyeron 308 pacientes los cuales de manera aleatoria se seleccionaron para recibir 22 μ g de interferón β -1a o placebo aplicados por vía SC una vez por semana durante 2 años. Se demostró que el grupo de pacientes que recibió interferón β -1a disminuyó la posibilidad de desarrollar EM definitiva. En este estudio a diferencia del CHAMPS en el que se incluyeron únicamente pacientes con lesiones unifocales se tuvieron en cuenta pacientes con lesiones multifocales (Comi *et al.*, 2001). En el estudio BENEFIT se incluyeron 487 pacientes con un primer evento desmielinizante y por lo menos dos lesiones silenciosas a nivel cerebral. Se les administró 250 μ g de interferón β -1b o placebo al día durante 2 años o hasta que se diagnosticara esclerosis múltiple definitiva. Los pacientes que recibieron interferón β -1b desarrollaron la enfermedad en forma más tardía. En el síndrome clínico aislado, las guías de manejo de la *American Academy of Neurology*, le dan una recomendación nivel A al interferón.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple incluye otras enfermedades desmielinizantes como la encefalomiелitis aguda diseminada, que se describirá más adelante. También se debe hacer diagnóstico diferencial con tumores medulares y de la unión craneocervical, malformaciones vasculares, vasculitis que comprometa el

sistema nervioso, procesos infecciosos como la neurosífilis, enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Lyme, la neurosarcoidosis o la neuroborreliosis. De la misma manera, debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedad vascular cerebral, enfermedades psiquiátricas, miastenia grave con metástasis cerebrales y otras enfermedades desmielinizantes.

Métodos paraclínicos

Los métodos paraclínicos más utilizados en el diagnóstico de la esclerosis múltiple son el estudio de LCR, la RM cerebral y los potenciales evocados. El estudio del LCR en la esclerosis múltiple incluye una electroforesis de proteínas, y en ella se puede observar un aumento en las inmunoglobulinas y específicamente la IgG con un índice de globulinas y proteínas totales mayores de 0.15 en 67% de los casos. En 90% de los pacientes europeos las bandas oligoclonales (figura 13-1) son positivas; sin embargo, en algunas investigaciones en pacientes orientales esta cifra es menor, 33% (Yu *et al.*, 1989). Algunos anticuerpos contra proteínas específicas de la mielina, son también utilizados en estudios inmunocitoquímicos. Las dos proteínas principales son la proteína proteolípida (es aproximadamente 50% de la proteína total) y la proteína básica de la mielina (es cerca de 30 a 40%). La presencia de la proteína básica de la mielina también puede ser de ayuda en el diagnóstico. Es muy importante recordar que durante periodos de exacerbación puede encontrarse un aumento significativo de células en el LCR.

La RM cerebral es en la actualidad el procedimiento diagnóstico más importante en la EM. Ésta (figura 13-2) es positiva entre 55 a 100% de los pacientes. El dato más característico, son las lesiones desmielinizantes periventriculares que son confluentes. Puede haber compromiso del cuerpo caloso y de las estructuras infratentoriales. Las fibras en U adyacentes a la corteza cerebral también pueden estar comprometidas, al igual que el lóbulo temporal. Las lesiones suelen ser ovoides y cuando son activas toman el medio de contraste, presumiblemente por ruptura de la barrera hematoencefálica. Es importante anotar que el número de lesiones en T2 de la RM no se correlaciona adecuadamente con el grado de discapacidad del paciente con EM (Thompson *et al.*, 1990). Las lesiones en la secuencia T2 son importantes para el

diagnóstico de la enfermedad. Éstas se observan hiperintensas, con un reborde hipointenso. Su significancia es que muestran actividad inflamatoria y desmielinización con lesión axonal o no. La toma del medio de contraste (gadolinio), puede permanecer de 1 a 2 meses. Una lesión que toma el medio de contraste indica una rotura de la barrera hematoencefálica y un proceso inflamatorio agudo. Las lesiones hiperintensas en T2 y marcadamente hipointensas en T1, con un borde más definido en comparación con la sustancia blanca normal, y sin toma del medio de contraste, lo que están mostrando es una lesión inactiva que representa una lesión axonal y desmielinización completa. El FLAIR suprime la señal del líquido cefalorraquídeo pero mantiene las lesiones hiperintensas en T2, situación que hace esta secuencia útil para detectar lesiones supratentoriales, mas no de la médula espinal o fosa posterior. Vale la pena anotar que 20 a 30% de las lesiones en T2, son hipointensas en la secuencia de gradiente de eco T1 y son mejor conocidas como agujeros negros. Estos últimos pueden ser reversibles en lesiones agudas que tomen el medio de contraste y representen edema, o permanentes reflejando una pérdida axonal y matriz tisular que incluye mielina, en lesiones crónicas. La atrofia por su parte muestra pérdida axonal y degeneración walleriana secundaria por fuera de la lesión.

La RM por espectroscopia es un procedimiento también de utilidad en el diagnóstico de la EM. Ésta investiga la presencia de metabolitos y moléculas diferentes al agua en los protones. Estos metabolitos y moléculas son por ejemplo el *N*-acetil aspartato, que es un aminoácido presente casi en su totalidad en las neuronas y axones a nivel del sistema nervioso. La colina refleja un intercambio a nivel de la membrana, la creatina refleja actividad celular y el mioinositol es producido por las células gliales. Los niveles de *N*-acetil aspartato y creatina, a nivel periventricular están disminuidos en la EM y pueden tener alguna relación con cambios cognitivos que pueden observarse en esta enfermedad (Pan *et al.*, 2001). Estos niveles también pueden relacionarse con escalas de discapacidad de la EM. El mioinositol por su parte puede estar elevado en las fases iniciales de la EM. La espectroscopia es también útil para diferenciar lesiones desmielinizantes de lesiones tumorales, infecciosas o vasculares.

Los potenciales evocados aunque útiles en el diagnóstico de la EM, han dejado de tener la importancia que

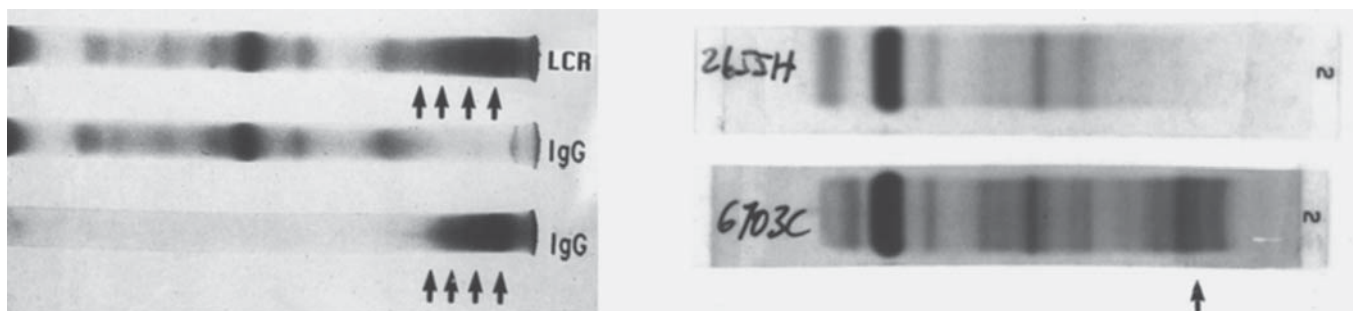


Figura 13-1. Bandas oligoclonales.

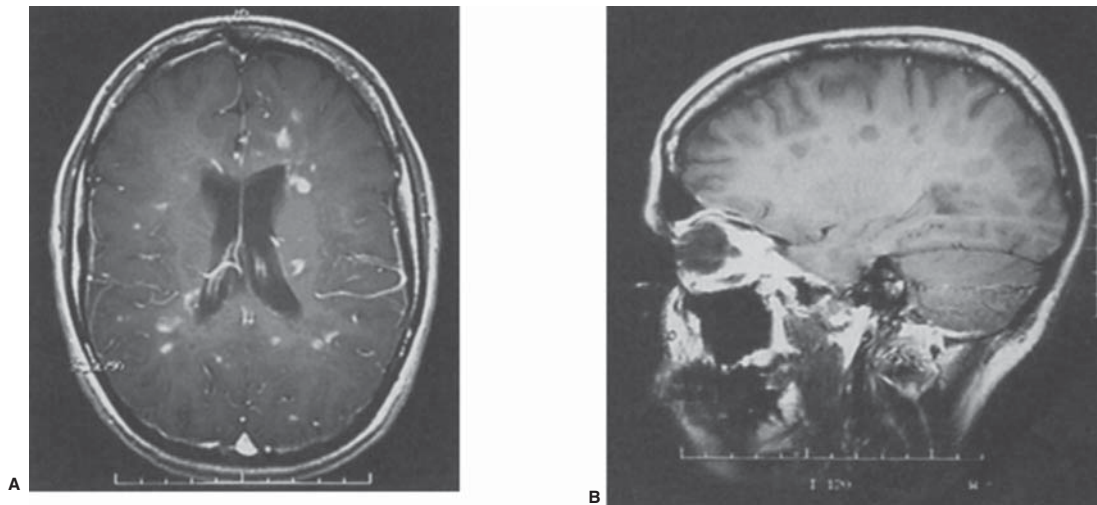


Figura 13-2. A) Resonancia magnética con múltiples placas de desmielinización en un paciente con esclerosis múltiple. B) Observe los agujeros negros.)

tenían hace tiempo debido a los avances que se han dado en los últimos años en relación con el uso de la RM cerebral. La *American Academy of Neurology* ha evaluado la utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de la EM (Gronseth y Ashman, 2000) y ha generado las siguientes recomendaciones: 1) los potenciales evocados visuales quizá tienen utilidad en la identificación de pacientes con alto riesgo de tener una EM clínicamente definitiva (figura 13-3); 2) los potenciales evocados somatosensoriales tal vez son de utilidad en la identificación de pacientes en alto riesgo de desarrollar EM definitiva; 3) la evidencia es insuficiente para recomendar potencia-

les del tallo para identificar a pacientes en alto riesgo de desarrollar EM.

La capa de fibras nerviosas de la retina, contiene axones no mielinizados; en la actualidad puede visualizarse mediante métodos no invasivos. Ésta es la única parte del sistema nervioso central en la que se puede medir la pérdida axonal. El grosor de dicha capa está reducida en la neuritis óptica y en la EM, puede medirse mediante una tomografía óptica (Pulicken *et al.*, 2007).

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la enfermedad. Debido al avance en el conocimiento de la fisiopatología de la esclerosis múltiple y al importante componente inmunológico de la misma, se han empleado diversos tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores para el manejo agudo de las recaídas y el control de la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Para el manejo de las exacerbaciones agudas se ha utilizado tanto la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) como otros corticoides. En una revisión sistemática de la literatura realizada por Phillipini *et al.*, (Phillipini *et al.*, 2000) se evaluaron seis estudios aleatorios controlados comparando metilprednisolona y ACTH frente al placebo. En su conjunto estos estudios mostraron un efecto favorable hacia la estabilización de la enfermedad y a evitar la evolución de la misma dentro de las primeras cinco semanas de tratamiento (OR 0.37, 95% CI 0.24 a 0.57), con una discreta tendencia favoreciendo la metilprednisolona endovenosa (Phillipini *et al.*, 2000). La ACTH puede administrarse siguiendo un protocolo de dosis elevadas que incluye 80 UI/IM o IV/día durante 7 días seguidas de 40 UI/IM o IV durante 4 días, y finalizando con 20 UI durante 3 días (Whitaker, 1989). La metilprednisolona es utilizada en dosis altas de 500 a 1 000 mg/día por 5 días (American

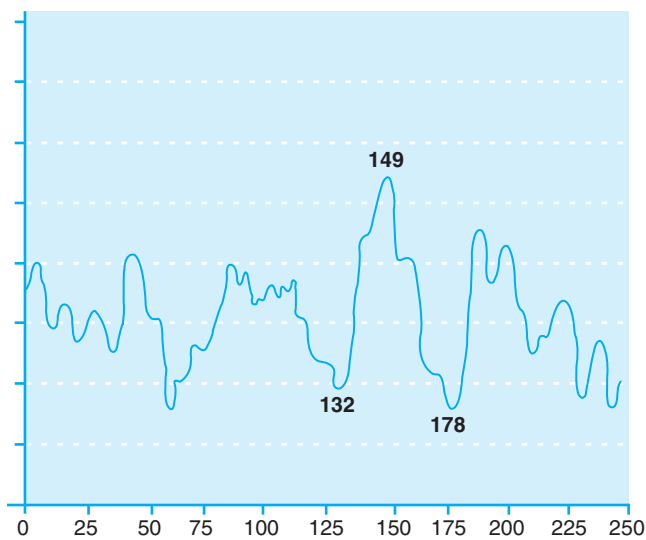


Figura 13-3. Potenciales evocados visuales anormales en un paciente con esclerosis múltiple.

Academy of Neurology, 2007). Se recomienda administrar este medicamento en infusión, disolviéndolo en 100 mL de dextrosa a 5%, para ser administrado en 30 min a 1 h. Es importante resaltar que hasta el momento ningún tratamiento ha mostrado que en la fase aguda mejore la recuperación a largo plazo después de una exacerbación. En la actualidad no es clara la relación entre discapacidad neurológica a largo plazo y las exacerbaciones (American Academy of Neurology, 2007). Si la sintomatología del paciente persiste después de un mes a pesar del tratamiento, se puede repetir el ciclo de metilprednisolona, seguido por la administración de 1 mg/kg de peso de prednisona cada tercer día, reduciéndola en el curso de 8 a 14 semanas (Myers y Ellison, 1990). En pacientes con una recaída importante que no responda a esteroides está indicada la plasmaféresis. Se recomiendan 7 recambios durante 14 días, es decir un recambio día de por medio.

Se han utilizado diferentes medicamentos para el manejo crónico de la EM. El objetivo principal del tratamiento es detener la evolución de la enfermedad y la aparición de la discapacidad. Asimismo estos medicamentos se utilizan con el fin de disminuir la frecuencia, duración y gravedad de las recaídas.

Cicone *et al.*, publicó una revisión sistemática (Cicone *et al.*, 2008) evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con corticoides en la EM. Evaluaron tres estudios con 183 pacientes en conjunto (91 tratados). El tratamiento con corticoides no redujo el riesgo de empeoramiento de la discapacidad al final del seguimiento de los estudios (OR 0.51, 95% CI 0.26 a 1.02). Se encontró un posible efecto benéfico con respecto a la evolución de la discapacidad a cinco años en la EM tipo RR con pulsos de 1 g de metilprednisolona mensual durante varios meses (OR 0.26, 95% CI 0.10 a 0.66). No se encontró evidencia que justifique el uso de prednisolona oral a bajas dosis como medida para detener la evolución de la enfermedad (Cicone *et al.*, 2008).

Interferones

Interferón β

Este grupo de medicamentos ha mostrado ser muy útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en especial, en la forma de recaídas y remisión, y está recomendado por la American Academy of Neurology en sus guías de manejo. Se ha mostrado que el interferón disminuye la frecuencia de las recaídas y gravedad de la enfermedad. Asimismo disminuye un poco la evolución de la discapacidad (American Academy of Neurology, 2007). La FDA ha aprobado hasta hoy día tres versiones del interferón β : interferón β -1b (Betaseron), interferón β -1a (Avonex) e interferón β -1a (Rebif). La dosis recomendada de interferón β -1b es de 0.25 μ g u 8 000 000 de UI (MUI) día, vía SC. El interferón β -1a se recomienda administrar a dosis de 6 MUI (30 μ g) vía IM, una vez por semana (Rudick, 1999) o 6 (22 μ g) o 12 (44 μ g) MUI, vía SC, 3 veces por semana (Rizvi y Agius, 2004).

Se considera que el interferón- β actúa a través de varios mecanismos. El primero de ellos es un efecto inhibitorio sobre la proliferación de leucocitos y la presen-

tación de antígenos; el segundo es la modulación de la producción de citocinas hacia citocinas antiinflamatorias, y por último, la posible inhibición de la migración de las células T a través de la barrera hematoencefálica al generar una menor expresión de moléculas de adhesión y al inhibir la actividad de las metaloproteinasas de matriz de las células T (Rizvi y Agius, 2004). Tradicionalmente se ha considerado que el interferón- β cumple su función también al alterar la respuesta de los linfocitos Th1 hacia una respuesta Th2. Los análisis de expresión genética han mostrado que esta desviación de la función Th puede no ser el mecanismo de acción del interferón (Frohman *et al.*, 2006).

Eficacia del interferón- β en esclerosis múltiple tipo RR

Fillipini *et al.*, publicaron en el 2003 los resultados de un metaanálisis de siete estudios aleatorios controlados entre 1993 y 2002. En ellos se evaluaron el interferón β -1a y el β -1b. Evaluaron en conjunto 1 215 pacientes al inicio; 667 (55%) pacientes al año y 919 (76%) a los dos años. El tratamiento con interferón disminuyó la cantidad de exacerbaciones durante el primer año de tratamiento (RR 0.73, 95% IC 0.54 a 0.99). Los resultados a los dos años fueron más difíciles de interpretar, debido a la cantidad de pacientes perdidos en el seguimiento (Fillipini *et al.*, 2003). Este estudio muestra el efecto modesto y relativamente a corto plazo de los interferones (American Academy of Neurology, 2007).

Se han publicado seguimientos a largo plazo del uso de interferón (Kappos *et al.*, 2006). En este trabajo se reportó los resultados del seguimiento de 382 pacientes, de los 560 sujetos relacionados al estudio PRISMS que incluyó a pacientes con el empleo de INF-B1a (22 o 44 μ g, 3 veces por semana) comparados con placebo. El 72% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento activo. El grupo inicialmente asignado a tratamiento activo mostró menor evolución de la discapacidad, recaídas y número de lesiones en la RM. El tratamiento fue bien tolerado en general. Por ser un estudio observacional y con gran cantidad de pacientes perdidos las conclusiones son limitadas (American Academy of Neurology, 2007).

Esclerosis múltiple tipo SP

La evidencia para el uso de interferón en los pacientes con EM secundariamente progresiva es contradictoria (Comi *et al.*, 2001; European Study Group on Interferon β , 1998; Spectrims Study Group, 2001; Li *et al.*, 2001; Kappos *et al.*, 2001). La administración de interferón β no ha sido ampliamente recomendada en pacientes con evolución lenta de la enfermedad, en especial los pacientes que no presentan recaídas clínicas o signos de actividad en la resonancia magnética (RM). El interferón β -1b presenta una disminución modesta de la evolución pero tal vez en pacientes que presentan exacerbaciones en la evolución de la enfermedad (American Academy of Neurology, 2007).

Hoy día, no hay terapias aprobadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple tipo primariamente progresiva; sin embargo, el rituximab podría ser una opción.

Efectos secundarios del tratamiento con interferón

Suelen ser leves y tienden a desaparecer con los años. Éstos incluyen inflamación en el sitio de la aplicación, síntomas sistémicos semejantes a un proceso gripal (malestar general, mialgias, fiebre), rinitis y fatiga. También se pueden encontrar anomalías en el laboratorio, como elevación de las pruebas de función hepática o linfopenia. Los efectos adversos serios son raros y pueden incluir trastornos psiquiátricos como depresión. Además se han reportado episodios convulsivos.

Anticuerpos neutralizantes contra el interferón

Uno de cada cuatro pacientes en tratamiento con interferón β -1b o β -1a por vía SC y 1 de cada 20 pacientes que reciben interferón β -1a por vía IM, desarrollan anticuerpos contra él último. Esto ocurre principalmente en los primeros dos años de tratamiento, situación que puede disminuir la efectividad del medicamento (Murray, 2006). En los casos en los que el manejo con interferón parezca no estar surtiendo efecto, se recomienda realizar pruebas de anticuerpos neutralizantes contra éste, si los títulos son positivos en un nivel indeterminado, es posible que desaparezcan, la recomendación es repetirlos a los 3 o 6 meses, si aumentan los niveles, debe cambiarse el interferón por glatiramer o mitoxantrona. Vale la pena anotar que los pacientes que permanecen con anticuerpos neutralizantes al interferón, negativos por 24 meses, es poco probable que se hagan positivos, los que tienen anticuerpos positivos por 18 meses es probable que permanezcan así.

Otros tratamientos**Azatioprina**

La azatioprina es un inmunosupresor que inhibe la síntesis de las purinas y de esta manera limita la proliferación celular. Este medicamento está en desuso a partir de la introducción de los interferones; sin embargo, sigue mostrando utilidad en pacientes que no toleran el tratamiento inyectado o en aquellos en que su enfermedad empeora. Ha sido utilizada como medicamento de segunda línea para EM tipo RR. En una revisión sistemática de la literatura hecha por Casseta *et al.*, en 2007 se evaluaron cinco estudios que incluyeron 698 pacientes de los cuales fueron analizados para la aparición de recaídas 499 en el primer año, 488 a los dos años y 415 a los tres años. Se encontró que la azatioprina disminuye la cantidad de recaídas durante el primer año de tratamiento (reducción de riesgo relativo, RRR 20%, 95% IC 5 a 33%), a los dos años (RRR 23%, 95% IC 12 a 33%) y a los tres años (RRR 18%, 95% IC 7 a 27%). Sólo dos estudios pequeños (87 pacientes) tenían información acerca de la evolución de la enfermedad, mostrando un beneficio significativo (RRR 42%, 95% IC 7 a 64%) (Casseta *et al.*, 2007). Como efectos adversos de la azatioprina se encontraron molestias gastrointestinales, supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad. Asimismo se ha mostrado que la azatioprina puede aumentar el riesgo de cáncer con 10 años o más de uso. De esta forma la azatioprina puede ser un tratamiento adecuado de mantenimiento en pacientes con recaídas frecuentes y con requerimiento de uso de esteroides (Casseta *et al.*, 2007). Es importante resaltar que

en la actualidad no existen estudios que comparen directamente la azatioprina con el interferón.

Metrotexato

Éste es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, que es fundamental en la síntesis del ácido fólico. Como resultado, la síntesis de DNA es bloqueada especialmente en células que se están dividiendo rápidamente. Este medicamento se ha utilizado en recaídas y en la progresión de la enfermedad. Se ha observado beneficio en la disminución de lesiones en T2. Se ha utilizado en combinación con interferón β -1a en algunos casos.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida se ha utilizado en forma anecdótica en pacientes con la forma progresiva de EM. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que no frena la evolución de la enfermedad.

Inmunoglobulina G

La inmunoglobulina G se ha utilizado en la EM variedad recaída y remisión; sin embargo su utilidad es limitada, en algunos estudios se ha observado mejoría en la escala de discapacidad y disminución en las recaídas. La inmunoglobulina G no parece tener utilidad en la variedad secundariamente progresiva.

Acetato de glatiramer

El acetato de glatiramer (copaxone) es un polipéptido conformado por cuatro aminoácidos (Ala, Glu, Lis, Tir) que es similar a la porción antigénica de las proteínas de la mielina. Es un medicamento que también ha mostrado ser útil en el manejo de la esclerosis múltiple, especialmente en la forma de recaídas y remisión; su efectividad es quizá comparable a la del interferón (Johnson, 1998). Se considera que su mecanismo de acción está relacionado con la producción de células tipo Th2 que producirían citocinas antiinflamatorias y células T supresoras. Ha mostrado disminuir la frecuencia de las recaídas. Sin embargo, no ha mostrado impacto en la progresión de la discapacidad (American Academy of Neurology, 2007). La dosis recomendada de glatiramer es de 20 mg por vía SC diarios. El glatiramer puede utilizarse en el síndrome clínico aislado, también en la EM tipo recaída y remisión. En los pacientes que no toleren el interferón puede utilizarse este medicamento o en aquellos enfermos en los cuales se desarrollan anticuerpos neutralizantes contra el interferón y éste no ejerza su función.

Mitoxantrona

La mitoxantrona fue aprobada por la FDA en el año 2000 para su empleo en la forma secundariamente progresiva con recaídas o en la variedad de recaída y remisión muy activa. Se define como muy activa aquella forma en la cual se presenten dos recaídas en 12 meses o un aumento en dos puntos de la escala de discapacidad, en la forma secundariamente progresiva. Ésta es una antraciclina que ha sido utilizada en el manejo de la EM secundariamente progresiva y progresiva con recaídas. También ha sido utilizada en EM tipo RR con evolución

rápida. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la reparación del DNA afectando la función de la topoisomerasa II. Se ha observado que disminuye la cantidad de ataques clínicos, con un efecto menor sobre la discapacidad (Rizvi, 2004). Se recomienda una dosis de 12 mg/m² de superficie corporal cada 3 meses, por 2 a 3 años con una dosis máxima a lo largo de la vida de 140 mg/m². Previo a su administración cada tres meses es necesario realizar un ecocardiograma por ser éste un medicamento cardiotoxico. Dentro de los efectos secundarios más notorios figuran supresión a nivel de médula ósea, náuseas, alopecia y decoloración azulosa de la esclerótica y la orina. Las complicaciones más serias con el uso de este medicamento son la leucemia y la miocardiopatía. Se recomienda vigilar la función cardíaca, hepática y renal.

Natalizumab

Éste es un nuevo medicamento que pareciera estar mostrando buenos resultados en el manejo de la EM. En la actualidad hay 23 000 pacientes en el mundo en tratamiento con natalizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra las α -4 integrinas. Su mecanismo de acción disminuye el tráfico de células a través de la barrera hematoencefálica. El estudio AFFIRM (Polman *et al.*, 2006) mostró después de un año de tratamiento con este medicamento una disminución en las recaídas de 0.26 por año comparadas con 0.81 recaídas por año del grupo placebo. Dicho de otra forma el natalizumab reduce las recaídas en 66% de los pacientes y la incapacidad en 50%. Las lesiones en la RM en T2 se reducen en 83% de los casos comparadas con placebo y las lesiones que toman el medio de contraste se reducen en 92%. También se ha observado que reduce la discapacidad en 50%.

El natalizumab fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en el 2004; sin embargo, por problemas de seguridad y específicamente por los casos diagnosticados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), atribuidos a éste fue retirado en el año 2005. En el 2006 fue de nuevo aprobado como monoterapia para los casos de recaídas de EM. La dosis recomendada es de 300 mg en infusión mensual. Los efectos secundarios más comunes son las reacciones de hipersensibilidad, como urticaria o dermatitis alérgica. También puede generar fatiga. En el programa TOUCH (Bozic *et al.*, 2007), cuyos resultados fueron presentados en la American Academy of Neurology en el 2007, de 5 716 pacientes manejados con natalizumab no se informó de casos de LMP o infecciones oportunistas. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo no se conocen y se recomienda en todos los pacientes que reciban este tratamiento un seguimiento muy cercano. Si se produce LMP se puede hacer plasmáferesis.

Tratamientos combinados

Frente a un caso de EM que no responde al tratamiento estándar, se pueden utilizar tratamientos combinados o aumentar la dosis. Si un paciente con EM variedad recaída y remisión que recibe baja dosis de interferón deja de

responder al tratamiento, la conducta recomendada es aumentar la dosis, si no hay respuesta puede cambiarse a glatiramer, mitoxantrona o natalizumab. En casos refractarios puede utilizarse un tratamiento combinado (cuadro 13-5).

Programa de rehabilitación

Un programa de rehabilitación es fundamental en el manejo de los pacientes con EM. Debe iniciarse desde el diagnóstico de la enfermedad. Es muy importante involucrar en este proceso, un programa educativo en el que se le explique al paciente sobre su enfermedad y se le aclaren dudas. Muchos pacientes y médicos en forma errónea consideran que el manejo terapéutico es el más importante, minimizando la importancia de la educación y rehabilitación. Es importante suministrarle al paciente nociones sencillas en cuanto a la etiología de la enfermedad ya que hay muchas ideas preconcebidas. Es necesario informarles sobre la clasificación de la enfermedad, discapacidad y tratamientos disponibles, así como su pronóstico. Algunos síntomas como la espasticidad, síntomas urinarios, disfunción sexual, fatiga y cambios cognitivos deberán ser conocidos por los pacientes alentándolos sobre su posibilidad de manejo y reconocimiento temprano. Para iniciar un programa de tratamiento es importante conocer el grado de discapacidad del paciente; éste se determina a menudo con la escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (cuadro 13-6).

Tratamientos alternativos

Es importante reconocer que 3 de cada 4 pacientes con EM utiliza uno o más medicamentos alternativos o complementarios, y visita de manera más frecuente a proveedores de medicina alternativa que a su médico (Murray, 2006). Hasta el momento este tipo de intervenciones no han sido evaluadas de manera extensa.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

La encefalomiелitis aguda diseminada es una reacción inflamatoria del SNC que compromete en especial la sustancia blanca, en la que se pueden observar infiltrados multifocales de monocitos y una vasculomiелinopatía (Reik, 1980). Muchas veces esta reacción inflamatoria se acompaña de focos de desmielinización, y puede ser secundaria a un proceso infeccioso casi siempre de origen viral o a una vacuna; no obstante, también se observan casos

Cuadro 13-5. Opciones de tratamiento combinado

Agentes en combinación
Interferón + mitoxantrona
Mitoxantrona + pulsos de metilprednisolona
Glatiramer + pulsos de metilprednisolona
Interferón + azatioprina o metotrexato
Interferón + glatiramer
Glatiramer + azatioprina o metotrexato

Cuadro 13-6. Escala del estado de incapacidad ampliada de Kurtzke

1. Examen neurológico normal
2. No hay incapacidad. Signos piramidales mínimos o disminución de la sensibilidad vibratoria
3. Mínima incapacidad, debilidad leve. Alteración leve de la marcha. Trastornos vasomotores
4. Moderada incapacidad, aunque totalmente ambulatorio (p. ej., monoparesia, ataxia moderada)
5. Incapacidad importante, aunque relativa. Ambulatorio, es capaz de manejarse por sí mismo durante unas 12 h al mes
6. Incapacidad importante. Lo suficiente para impedirle trabajar durante un día sin provisiones especiales. Es capaz de caminar sin ayuda sólo unas pocas cuerdas
7. Requiere asistencia para caminar (bastones, muletas)
8. Restringido a silla de ruedas aunque capaz de ayudarse con los miembros superiores
9. Restringido a la cama aunque capaz de ayudarse con los miembros superiores
10. Reducido a la cama sin poderse ayudar
11. Muerte por esclerosis múltiple

esporádicos sin causa aparente. La encefalomiелitis aguda diseminada es más frecuente en niños que en adultos, genera compromiso multifocal con afección del tallo encefálico, la médula espinal, el nervio óptico o el cerebelo. Por lo general, los pacientes se presentan agudamente enfermos y pueden tener síntomas como fiebre, convulsiones y neumonías. Éste es uno de los diagnósticos diferenciales más importantes con la esclerosis múltiple. Esta enfermedad tiene mejor pronóstico y su curso aunque con mucha frecuencia se presenta como monofásica, algunos investigadores consideran, que ésta no es una condición estrictamente necesaria para su diagnóstico. Algunas veces es difícil diferenciarla clínicamente de un primer episodio de esclerosis múltiple.

En la encefalomiелitis aguda diseminada es común el compromiso del nervio periférico y de las raíces nerviosas, también puede observarse compromiso del nervio óptico. En el LCR pueden encontrarse bandas oligoclonales y aumento de globulinas, la RM cerebral puede mostrar placas de desmielinización. El tratamiento también puede hacerse con esteroides. Su pronóstico es mejor y su curso es más benigno. Hay alguna información clínica que favorece el diagnóstico de encefalomiелitis aguda diseminada variedad multifásica, como las convulsiones, el compromiso del estado de conciencia, la fiebre, el meningismo, las náuseas, la neuritis óptica bilateral, pleocitosis o aumento de proteínas en el LCR y lesiones de la sustancia blanca en la RM cerebral, con compromiso talámico en ocasiones.

NEUROMIELITIS ÓPTICA (ENFERMEDAD DE DEVIC)

Recientemente fueron revisados los criterios diagnósticos de la neuromielitis óptica, debido a las dificultades presentadas con los criterios establecidos originalmente en 1999 (cuadro 13-7). También fue importante el descubrimiento del marcador serológico para neuromielitis óptica (NMO-IgG) (cuadro 13-8).

Cuadro 13-7. Criterios diagnósticos de neuromielitis óptica (Wingerchuck *et al.*, 1999)

- Criterio absoluto:
1. Neuritis óptica
 2. Mielitis aguda
 3. La no presencia de enfermedad clínicamente demostrable por fuera del nervio óptico o médula espinal
- Criterios mayores que soportan el diagnóstico:
1. La no presencia de lesiones en la RM cerebral al inicio de la enfermedad (normal o no cumplimiento de los criterios radiológicos para el diagnóstico de EM)
 2. Lesiones medulares en T2 que se extiendan a lo largo de 2 o 3 segmentos vertebrales
 3. Pleocitosis en LCR (más de 50 glóbulos blancos \times mm³) o más de 5 neutrófilos por mm³
- Criterios menores que soportan el diagnóstico:
1. Neuritis óptica bilateral
 2. Neuritis óptica grave, con agudeza visual permanente menor de 20/200 en por lo menos un ojo
 3. Debilidad importante de carácter permanente asociada a un ataque (MRC grado 2 o menor)
- Para el diagnóstico deben cumplirse todos los criterios absolutos, más 1 de 3 criterios que soporten el diagnóstico o 2 de 3 criterios menores

Tratamiento

El tratamiento de la NMO se hace con metilprednisolona en infusión durante las recaídas, la dosis que se utiliza es de 1 g diario durante 5 a 7 días. Otras opciones de manejo basadas en estudios pequeños, incluyen una plasmaféresis o la aplicación de γ -globulina por vía IV. Recientemente se viene utilizando el rituximab (Cree *et al.*, 2005), un anticuerpo monoclonal contra los CD20 y que elimina células B circulantes.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva o enfermedad de Richardson la describió por primera vez Astrom en 1958 y se observa en pacientes con trastornos linfoproliferativos, como la enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica o linfosarcoma. En el pasado era frecuente observarla en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); sin embargo, en la actualidad es raro verla en este tipo de pacientes bajo tratamiento con antirretrovirales. Esta enfermedad es producida por el JC papovavirus, y éste infecta básicamente los oligo-

Cuadro 13-8. Criterios diagnósticos (Wingerchuk *et al.*, 2005)

- Criterios absolutos
1. Neuritis óptica
 2. Mielitis aguda
- Criterios que soportan el diagnóstico:
1. RM negativa para lesiones al inicio
 2. Lesiones medulares en T2 que ocupen más de tres niveles vertebrales
 3. Prueba positiva para NMO-IgG
- Para estos nuevos criterios se necesitan 2 de 3 criterios que soporten el diagnóstico

dendrocitos. Este virus está presente en forma inactiva en muchos individuos sanos. El virus produce destrucción importante a nivel de la sustancia blanca del cerebro y con menos frecuencia compromete estructuras de la fosa posterior. La enfermedad cursa en forma subaguda con cambios de personalidad y demencia; otros síntomas frecuentes son: hemiplejía, hemianopsia, disfasia y convulsiones.

El curso de la enfermedad es progresivo e inexorablemente lleva al paciente a la muerte en un periodo de algunos meses. El LCR puede ser normal, en algunos casos, puede detectarse el DNA del virus JC papovavirus. La RM cerebral muestra lesiones extensas de la sustancia blanca, que no ejercen efecto de masa y que pueden no tomar el medio de contraste. La variante de esclerosis múltiple de Margburg puede parecerse mucho a una leucoencefalopatía multifocal progresiva. Es de importancia anotar que se han informado dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociadas al manejo con interferón β 1a y natalizumab (Kleinschmidt-DeMasters y Tyler, 2005).

MIELINÓLISIS PÓNTICA

Esta enfermedad la describieron por primera vez Adams y Mancall (1959). Es la desmielinización de la porción basal del puente que se produce como complicación de la corrección rápida (más de 8 mmol/L/día) de una hiponatremia generalmente de más de 48 h, se observa particularmente en los pacientes que abusan del alcohol. Clínicamente se caracteriza por tetraparesia espástica, parálisis pseudobulbar, disartria, síndrome de enclaustramiento en 33%, convulsiones en 25%, deterioro de la conciencia en 70% y cambios psiquiátricos caracterizados por catatonía, delirio o mutismo en 25% de los casos. La mielinólisis puede ser extrapónica produciendo cambios cognitivos, problemas extrapiramidales y compromiso corticospinal. Pueden afectarse los ganglios basales, el tálamo o el cuerpo calloso, sin compromiso del puente. Aunque la causa de la mielinólisis pónica no es aún clara, se considera que un aumento en el Na, lleva a lesión endotelial con disrupción de la barrera hematoencefálica, que causa edema y filtración de elementos mielintóxicos. La hipopotasemia es otro factor que puede contribuir al cuadro de mielinólisis. En términos generales la mielinólisis está asociada a una corrección rápida de una hiponatremia en 21 a 61%, alcoholismo en 39 a 79%, trasplante hepático en 17%, quemaduras en 2.5% y SIDA en 1%. También puede asociarse a enfermedad de Wernicke, a cirrosis o a nefropatía. El diagnóstico diferencial es con esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares o cualquier patología que comprometa las estructuras antes mencionadas. El examen de elección para el diagnóstico de mielinólisis pónica es la RM cerebral. La TEP (tomografía por emisión de positrones) ha mostrado utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que puede mostrar tempranamente aumento en la actividad metabólica de las lesiones de desmielinización. No hay un tratamiento específico, se han utilizado esteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina G sin resultados muy alentadores.

Aunque el pronóstico es malo existen informes de casos en los que el paciente se recupera.

ESCLEROSIS CONCÉNTRICA DE BALO

Es una variante muy rara de esclerosis múltiple; en ella se observan anillos concéntricos de desmielinización, que alternan con otros de mielina normal. Por lo general, esta enfermedad tiene un curso mortal y carece de episodios de exacerbación y remisión.

ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

Es una degeneración del cuerpo calloso, que se observa principalmente en varones italianos adictos al vino. Los datos histopatológicos más frecuentes indican necrosis de la porción medial del cuerpo calloso. Los síntomas clínicos más comunes son los de demencia, con signos focales, como hemiparesia o cuadro de afasia. El diagnóstico con frecuencia se hace por patología, pero la RM puede ser bastante útil. Por desgracia, no existe un tratamiento específico.

ENFERMEDADES DISMIELINIZANTES

El concepto de desmielinización fue introducido hace ya varios años y es importante diferenciar este proceso de la desmielinización, en la que se está llevando a cabo un proceso mielinoelástico. En algunas de las enfermedades desmielinizantes ocurre alteración en la producción de la mielina o fallas en su conservación. A continuación se describen las enfermedades desmielinizantes más importantes.

Leucodistrofias

En estas entidades la ausencia de mielina es primaria. En algunas formas de leucodistrofia, como la adrenoleucodistrofia, se alteran los mecanismos para mantener la mielina. En general, estas enfermedades son de origen familiar (Schiffman y Boespflug, 2001).

Leucodistrofia metacromática

Dentro de las leucodistrofias, ésta es quizá una de las más comunes, se presenta de 1 en 40 000 a 1 en 100 000 habitantes. En ella ocurre desmielinización de la sustancia blanca central y periférica; se produce acumulación de sulfato cerebrosido, debido a deficiencia de arilsulfatasa A. El cromosoma afectado es el 22q. Se conocen cuatro formas de leucodistrofia metacromática: la infantil tardía, la juvenil, la adulta y la variante de Austin. Hay tres subtipos de arilsulfatasa: A, B y C. Las de los tipos A y B son lisosomales, mientras que la del tipo C es microsomal. La enzima arilsulfatasa A está disminuida en las tres primeras formas de leucodistrofia metacromática.

Forma infantil tardía

Estos casos se presentan entre el primero y el segundo año de edad. El cuadro clínico se caracteriza porque el

paciente muestra irritabilidad, no recibe bien los alimentos, presenta hipotonía y tiene dificultad para sentarse, gatear y caminar. También puede mostrar atrofia óptica. La electromiografía a esta edad evidencia una polineuropatía.

Forma juvenil

Por lo general, aparece entre los 3 y 21 años de edad. Los signos más comunes de la enfermedad a esta edad son los cambios de comportamiento y los trastornos en la marcha. Los pacientes pueden presentar movimientos anormales y evidencia de polineuropatía.

Forma adulta

Aparece con frecuencia en el segundo decenio de la vida. Los pacientes pueden mostrar deterioro mental, atrofia óptica, signos piramidales y cerebelosos, además de polineuropatía.

Variante de Austin

Es una variante de leucodistrofia metacromática en la cual hay deficiencia de arilsulfatasa A, B y C. La enfermedad tiene el cuadro clínico de leucodistrofia juvenil tardía, con algunos síntomas que recuerdan mucopolisacaridosis. El diagnóstico puede efectuarse cuantificando la arilsulfatasa en leucocitos u orina del paciente. La TAC y la RM pueden ser muy importantes en el diagnóstico. Por desgracia no existe tratamiento adecuado para esta enfermedad.

Enfermedad de Krabbe

Es otra forma de leucodistrofia, se presenta en 1 de cada 100 000 habitantes, se hereda en forma recesiva y se caracteriza por deterioro mental progresivo, deterioro de la motilidad, crisis tónicas, atrofia óptica, sordera, espasticidad y fiebre. Muchas veces se observa polineuropatía con disminución en las velocidades de conducción. El deterioro es progresivo y los pacientes mueren entre 1 y 2 años de edad (Hagberg, 1984).

Adrenoleucodistrofia

Se le conoce también como enfermedad de Addison-Schilder o enfermedad de Schaumburg. La adrenoleucodistrofia (Gartner *et al.*, 1998) es una combinación de insuficiencia suprarrenal con esclerosis cerebral. Por esto, también recibe el nombre de enfermedad de Addison-Schilder. Es más frecuente en varones y está ligada al cromosoma X. La clínica se caracteriza por hiperpigmentación que puede preceder en un año los síntomas neurológicos de espasticidad progresiva, convulsiones, vómito, dolor abdominal y trastornos visuales. La escler

osis compromete principalmente los lóbulos occipitales y parietales. En esta enfermedad las proteínas en el LCR se encuentran en cantidad mayor a la normal. El electroencefalograma muestra una lentificación difusa, y la RM cerebral puede presentar signos de compromiso de la sustancia blanca. Las velocidades de conducción pueden estar disminuidas y puede evidenciarse insuficiencia suprarrenal. Aunque su tratamiento incluye una suplencia de esteroides para manejar la insuficiencia suprarrenal, sólo mejoran los síntomas suprarrenales pero no los neurológicos.

Leucodistrofia fibrinoide o enfermedad de Alexander

Es quizá una de las leucodistrofias más raras que se diagnostican. Se hereda con carácter autosómico dominante. El cuadro clínico se caracteriza por deterioro mental con agrandamiento de la cabeza. Existe debilidad muscular, signos piramidales y crisis convulsivas. Puede presentarse gran rigidez y signo de opistótonos. La enfermedad es mortal en forma rápida. El diagnóstico sólo puede hacerse definitivamente por biopsia cerebral, encontrándose las fibras de Rosenthal, que son cuerpos hialinos o degeneración fibrinoide de astrocitos.

Enfermedad de Tay-Sachs

También es una enfermedad dismielinizante, conocida igualmente como idiocia amaurotica. Se caracteriza por alteración en el catabolismo de los gangliósidos con ausencia o disminución de la hexosaminidasa A debido a mutación de la subunidad α y niveles elevados de hexosaminidasa B (la hexosaminidasa A está constituida por una subunidad α y una β , mientras que la hexosaminidasa B está constituida por dos subunidades β) lo cual provoca acumulación del gangliósido GM2. La enfermedad es autosómica recesiva y común en judíos. Una de sus primeras manifestaciones es una respuesta anormal de la persona a sonidos, luz o estímulos sensitivos, caracterizada por contracción muscular, que puede ir seguida de algunos movimientos clónicos de las extremidades. A los 4 o 6 meses de edad se produce deterioro mental, con hipotonía e imposibilidad para sentarse o sostener la cabeza. Al año de edad el paciente generalmente está ciego. En 90% de los enfermos se observa en la mácula una mancha de color rojo cereza característica de esta enfermedad. Estos pacientes también presentan aumento del perímetro cefálico. Para el diagnóstico se debe cuantificar la hexosaminidasa A en leucocitos, que se encuentra marcadamente disminuida (Goebel *et al.*, 1989).

REFERENCIAS

American Academy of Neurology. Guidelines. 1995.
 American Academy of Neurology Annual Course, 2007.
 Antel JP: Immunology of CNS demyelinating disease. American Academy of Neurology Annual Course, 1987; 204(2):37-66.

Baum HM, Rothschild BB: The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1981; 10(5):420-428.
 Beck RW, Cleary PA, Anderson MM *et al.*: A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute

- optic neuritis. *New England Journal of Medicine* 1992; 326(9):581-588.
- Birk K, Rudick R:** Pregnancy and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1986;43(7):719-726.
- Bozic C, Belcher G, Koojimans M et al.:** The safety of Natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: an update from TOUCH and TYGRIS (*American Academy of Neurology* abstract PO6.095) *Neurology* 2007;68 (suppl 1):A279.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al.:** A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;346:158-164.
- Casseta I, Iuliano G, Filippini G:** Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Oct 17, Issue 4, CD003982.
- Cepok S, Zhou D, Srivasta R et al.:** Identification of Epstein-Barr virus in putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *The Journal of Multiple Sclerosis* 2005;115(5):1352-1360. Epub 2005 Apr 14.
- Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F et al.:** Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Jan 23, Issue 1, CD006264.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS:** European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Annals of Neurology* 2001;49(3):290-297.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F et al.:** Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357 (9268):1576-1582.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours M et al.:** Rate of pregnancy related relapse in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1998;339(5):285-291.
- Cree BA, Lamb S, Morgan K et al.:** An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64(7):1270-1272.
- DeSousa EA, Albert RH, Kalman B:** Cognitive impairment in Multiple Sclerosis: a review. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2002;17(1):23-29.
- European Study Group on Interferon Beta 1b in Secondary Progressive M.S.** Placebo controlled multicentre randomized trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *The Lancet* 1998;352 (9139):1491-1497.
- Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA et al.:** Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4, CD001331.
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al.:** Interferon in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9357):545-552.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS:** Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 2006;354(9):942-955.
- Gartner J, Braun A, Holzinger A et al.:** Clinical and Genetic aspects of X linked Adrenoleukodistrophy. *Neuropediatrics* 1998;29(1): 3-13.
- Goebel HH, Vesa J, Reitter B et al.:** Prenatal diagnosis of infantile ceroid lipofuscinosis: a combined electron microscopic and molecular genetic approach. *Brain Dev* 1995;17: 83-85.
- Grosenth GS, Ashman EJ:** Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence based review). Report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54(9):1720-1725.
- Hagberg BA, Skjeldal OH:** Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11:5-11.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.** Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al.: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. *New England Journal of Medicine* 2007;357(9):851-862.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al.:** Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998;50 (3):701-708.
- Kappos L, Polman C, Pozzilli C et al.:** Final analysis of the European multicenter trial on IFN beta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57(11):1969-1975.
- Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C et al.:** Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67(6):944-953.
- Khan OA, Olek MJ:** Treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis with bromocriptine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;58(2):253.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P et al.:** IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66(5):678-684. Epub 2006 Jan 25.
- Kira J, Kanai T, Nishimura Y et al.:** Western versus Asian types of multiple sclerosis immunogenetically and ethnically distinct disorders. *Annals of Neurology* 1996;40(4):569-574.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL:** Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and Interferon beta 1a for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(4):369-374.
- Li DK, Zhao GJ, Paty DW:** Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001;56(11):1505-1513.
- Lublin FD, Reingold SC:** National Multiple Sclerosis Society (EE.UU.). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46: 900-911.
- Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E et al.:** Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007;39(9):1108-1113.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al.:** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; 50(1):121-127.
- McFarlin DE:** Immunology of multiple sclerosis. *American Academy of Neurology, Annual Course* 1989; 345(4): 4971.
- Mayers LW, Ellison GW:** The peculiar difficulties of therapeutic trials of multiple sclerosis. En: Theodoro VM (ed). *Clinical neuropharmacology, Neurologic Clinics*, vol. S, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1990: 119-141.
- Menger H, Jörg J:** Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis. *Journal of Neurology* 1999; 246(8):700-705.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS:** A double blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: clinical effects. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1987; 50(5):511-516.
- Minden SL, Schiffer RB:** Affective disorders in Multiple Sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology* 1990;47(1):98-104.

- Murray TJ:** Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2006;332 (7540):525-527.
- Noronha A, Toscas A, Jensen MA:** Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 1993;46(1-2):145-154.
- Noseworthy JH, Ebers GC, Roberts R:** Cyclophosphamide and MS (letter). *Neurology* 1994;44(3Pt 1):579-581.
- Pan JW, Krupp LB, Elkins LE et al.:** Cognitive dysfunction lateralizes wit NAA in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology* 2001;8(3):155-160.
- Paty DW, Ebers GC:** *Multiple sclerosis*. Philadelphia: E.A. Davis Company, 1998.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al.:** New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1983;13(3):227-232.
- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice advisory of selection of patients with multiple sclerosis for treatment with Betaseron. 1994;44(8):1537-1540.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.:** AFFIRM investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006;354(9):899-910.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al.:** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology* 2005;58(6):840-846.
- Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ et al.:** Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(22):2085-2092.
- Reder AT, Antel JP:** *Clinical spectrum of multiple sclerosis, Neurologic Clinics*, vol. 1, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1983: 573-598.
- Reik L:** Disseminated vasculomyelinopathy: an immune complex disease. *Annals of Neurology* 1980; 7(4):291-296.
- Rizvi SA, Agius MA:** Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63 (12Suppl6):S8-S14.
- Rudick RA:** Disease -Modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Archives of Neurology* 1999;56(9):1079-1084.
- Sanchez JL, Aguirre C, Arbos-Burgos OM et al.:** Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Revista de Neurología* 2000;31(12):1101-1103.
- Sawcer S, Robertson N, Compston A:** Genetic epidemiology of multiple sclerosis. En: Thompson AJ, Polaman C, Hohlfeld R (ed). *Multiple sclerosis clinical challenges and controversies*, London: Martin Dunitz, 1997:13-34.
- Schiffmann R, Boespflug-Tanguy O:** An update on the leukodystrophies. *Current Opinion in Neurology* 2001;14 (6):789-794.
- SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta 1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56(11):1496-1504.
- Sethi KD, Hess DC, Huffnagle VH et al.:** Acetazolamide treatment of paroxysmal dystonia in central demyelinating disease. *Neurology* 1992;42:919-921.
- Solaro C, Lunardi GL, Capello E et al.:** An open label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51(2):609-611.
- Starck M, Albrecht H, Pöllman W et al.:** Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1997;244(1):9-16.
- Thompson AJ, Kermode AG, McManus DG et al.:** Patterns of disease activity in Multiple Sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *British Medical Journal* 1990;300(6725):631-634.
- Toro J:** Enfermedades desmielinizantes y dismielinizantes. En: Toro J, Vallejo E (ed): *Tratado de neurología*. Santa Fe de Bogotá: Lemer, 1994.
- Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A et al.:** Prevalence of Multiple Sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology* 2007;28(1):33-38.
- Troiano R, Cook SD, Dowling PC:** Steroid therapy in multiple sclerosis: point of view. *Archives of Neurology* 1987;44:803-807.
- Weber F, Fontaine B, Cournu-Rebeix I et al.:** IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. *Genes and Immunity* 2008;9(3):259-263.
- Whitaker JN:** Therapy of multiple sclerosis. *American Academy of Neurology, Annual Course* 1989;344(4):13-23.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al.:** The clinical course or neuromyelitis optica. *Neurology* 1999;53(5):1107-1114.
- Yu YI, Woo E, Hawkins BR et al.:** Multiple Sclerosis amongst Chinese in Hong Kong. *Brain* 1989;112(Pt6):1445-1467.

Neuroendocrinología

Camilo Jiménez

INTRODUCCIÓN

La neuroendocrinología es el área de la endocrinología, que estudia la relación del sistema nervioso con el sistema endocrino, y que permite la interacción de la actividad neural cognitiva y no cognitiva con la actividad hormonal y metabólica. Células neurales capaces de secretar hormonas (células neurosecretoras), sirven como la vía final común que conecta el sistema endocrino con el cerebro. Estas células neurosecretoras se ubican en el hipotálamo. Las neuronas neurohipofisarias originadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, atraviesan el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis posterior liberando oxitocina y vasopresina. Neuronas hipofisiotrópicas originadas en diferentes núcleos hipotalámicos proyectan sus axones a la eminencia media y desde allí secretan péptidos y aminos que modulan la secreción hormonal por parte de la hipófisis anterior. Ellas liberan su contenido hormonal en un sistema porta que se origina en la eminencia media, y que termina en la hipófisis anterior en vasos fenestrados que permiten el paso de estos factores hormonales. Este proceso es regulado por un sistema de retroalimentación hormonal, así como por diferentes aspectos ambientales como estrés físico, estado nutricional, ritmo circadiano y enfermedad.

HIPÓFISIS

Anatomía macroscópica

La hipófisis es una glándula pequeña, localizada en la silla turca en la base del cerebro. Esta posición es estratégica ya que permite la comunicación entre el cerebro, el hipotálamo y la hipófisis y la generación de mensajes hormonales por parte de la hipófisis que es considerada una glándula maestra capaz de regular respuestas endocrinas en múltiples órganos. La hipófisis tiene un peso de 0.6 g, es algo más grande en mujeres que en hombres, y se divide en dos lóbulos: uno anterior y otro posterior. El

lóbulo anterior representa el 80% del tamaño de la glándula. La parte superior de la hipófisis está cubierta por el diafragma de la silla que es una prolongación de la duramadre, que forma el techo de la silla y se une con el proceso clinoides. Este diafragma posee un orificio central a través del cual pasan el tallo hipofisario y sus vasos sanguíneos. El quiasma óptico se posiciona directamente arriba de la hipófisis y debajo del tercer ventrículo. La posición exacta del quiasma óptico es variable, lo que afecta el patrón de cambios visuales observados en pacientes con tumores hipofisarios que comprimen el quiasma óptico. Los bordes laterales son formados por los senos cavernosos que contienen la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, V₁, V₂, y VI (Amar y Weiss, 2003; Cheung y Lustig, 2007).

Riego sanguíneo

El riego sanguíneo de la hipófisis proviene de la arteria carótida interna a través de las arterias hipofisarias superiores e inferiores. Pequeñas estructuras vasculares, conocidas como gomitolí, se localizan en la eminencia media del hipotálamo. Estas formaciones son arteriolas terminales cortas que drenan en venas porta que recorren el tallo hipofisario para finalizar en el lóbulo anterior. Este sistema lleva hormonas hipotalámicas a la hipófisis anterior. El drenaje venoso de la hipófisis anterior pasa a la hipófisis posterior, y de allí a los senos cavernosos y finalmente a los senos petrosos. Los senos petrosos pueden ser cateterizados para la medición de ACTH y localización de microadenomas hipofisarios responsables de la Enfermedad de Cushing (Cheung y Lustig, 2007).

Anatomía microscópica

La hipófisis anterior posee seis grupos celulares que secretan hormonas. Las células somatotropas (hormona del crecimiento o GH), las lactotropas (prolactina o PRL), las tiotropas (hormona estimulante de la tiroides o TSH), las corticotropas (hormona estimulante de las suprarrenales o ACTH), las gonadotropas (hormona luteinizante o LH y hormona foliculostimulante o FSH)

y las células foliculoesteladas que no producen hormonas hipofisarias clásicas pero que pueden llevar a cabo importantes acciones paracrinas posiblemente gracias a la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial, del factor de crecimiento de fibroblastos, y de la folistatina, entre otros. Las células somatotropas constituyen 40 a 50% de la población celular de la hipófisis anterior. Las lactotropas representan 15 a 25% de la población hipofisaria. Tanto las somatotropas como las lactotropas se ubican predominantemente en los aspectos laterales de la hipófisis anterior. Las células corticotropas representan 10 a 20% de la población celular. Éstas se ubican en la porción central. Las gonadotropas representan un 10% del total de las células. Algunas de ellas secretan de manera selectiva LH o FSH. Las tirotropas constituyen la población celular más pequeña (5% de las células hipofisarias).

Bioquímica y desarrollo embrionario

La TSH, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas que poseen dos subunidades denominadas alfa y beta. La subunidad alfa es común a las tres; la beta es diferente y por lo tanto determina sus diferencias bioquímicas (Holsboer, 1986; Cheung y Lustig, 2007). Las características bioquímicas de las principales hormonas producidas por la hipófisis anterior son resumidas en el cuadro 14-1. La producción hormonal hipofisaria se establece hacia la novena semana de gestación y los mecanismos anatómicos y biosintéticos que constituyen la unidad hipotálamo-hipofisaria activa se establecen en las semanas 12 a 17 de gestación. En casos de anencefalia todas las células hipofisarias anteriores, con excepción de las corticotropas, son capaces de sintetizar y secretar hormonas. Esto sugiere que el desarrollo embrionario de la hipófisis es en términos generales independiente de la estimulación hipotalámica. En cuanto a su origen embrionario, la hipófisis se forma por la fusión de la bolsa de Rathke (que da origen a la hipófisis anterior) y una porción del diencéfalo ventral (que da origen a la hipófisis posterior). La ontogénesis de la producción hormonal de la hipófisis anterior ha sido descrita en detalle. El primer gen en ser expresado es el de la subunidad alfa. Después aparecen células productoras de ACTH seguidas por un

grupo primitivo de células secretoras de TSH que se desvanecen, seguidas por un grupo definitivo de células secretoras de TSH. Las células gonadotropas se forman y finalmente aparecen células productoras de prolactina y GH simultáneamente. Más tarde, estas células se especializan en la producción de cada una de estas hormonas constituyendo la población de células lactotropas (prolactina) y somatotropas (GH), respectivamente. Este proceso es regulado por una cascada de factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que regulan la expresión de genes que permiten el desarrollo y funcionamiento correcto de la hipófisis dependiendo del momento y de señales específicas. El factor de transcripción Lhx3 permite diferenciación de células lactotropas, somatotropas, gonadotropas y tirotropas. Consecuentemente, mutaciones que inactivan este gen resultan en una forma de panhipopituitarismo caracterizada por deficiencias de prolactina, GH, hormonas gonadales y tiroideas. Otro factor importante de transcripción es Prop-1, la activación del cual resulta en la diferenciación adecuada de células somatotropas, lactotropas, gonadotropas y tirotropas (figura 14-1). Pacientes con deficiencia de Prop-1 sufren de deficiencia de hormona del crecimiento, de prolactina y de TSH, y algunas veces pubertad tardía e hipogonadismo, lo que se conoce en la práctica como la deficiencia hipofisaria combinada familiar. Este desorden tiene una incidencia de 1 en 8 000, 10% de los pacientes tiene un familiar afectado y frecuentemente presenta hipófisis pequeña. Pit-1 es otro factor de transcripción muy importante para la diferenciación posterior de algunas células hipofisarias. La activación de Pit-1 es dependiente de Prop-1 ("Profeta del Pit"). Tal activación asegura la diferenciación adecuada de células tirotropas, lactotropas y somatotropas (McElvaine *et al.*, 2007; Zhu *et al.*, 2007).

Regulación de la hipófisis anterior

El concepto de retroalimentación positiva y negativa es esencial para entender la neuroendocrinología. La hipófisis integra una enorme serie de señales tanto activadoras como inactivadoras que modulan la secreción hormonal dentro de un rango estrecho. Los principales ejes hipotálamo-hipofisarios-órgano blanco son hormona liberadora

Cuadro 14-1. Características de las principales hormonas secretadas por la hipófisis anterior

Hormona	Aminoácidos	Peso molecular (kDa)	Vida media (minutos)	Célula de origen	Glándula blanco
GH	191	22	20	Somatropa	Múltiples
PRL	198	23	20	Lactotropa	Mamas
ACTH	39	4.5	8	Corticotropa	Suprarrenales
TSH	α 92 β 118	14 17	50	Tirotropa	Tiroides
LH	α 92 β 121	14 18	50	Gonadotropa	Gónadas
FSH	α 92 β 111	14 18	220	Gonadotropa	Gónadas

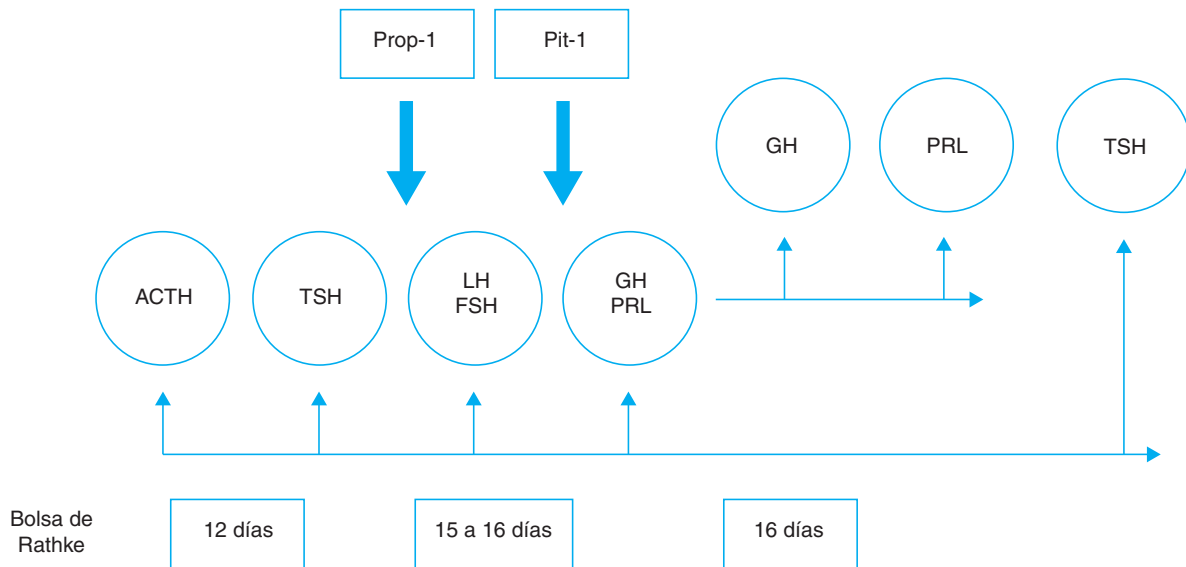


Figura 14-1. Diferenciación embrionaria y especialización de las células de la hipófisis anterior dependiente de activación de factores de transcripción.

de tirotropina (TRH)-TSH-tiroides, hormona liberadora de corticotropina (CRH)-ACTH-suprarrenales, hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)-LH/FSH-gónadas, y hormona liberadora de la hormona del crecimiento-GH-somatomedina C (IGF-1). En cada uno de estos ejes la producción de hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormonas esteroideas sexuales (estrógenos, andrógenos) e IGF-1 ejercen un efecto inhibitorio directo sobre la hipófisis y el hipotálamo en sus respectivos ejes, dependiendo de las concentraciones séricas de cada una de estas hormonas. La prolactina es la única hormona hipofisaria que no posee un mecanismo negativo de retroalimentación por hormonas producidas bajo su acción en tejidos periféricos. Sin embargo, la prolactina posee una regulación inhibitoria por dopamina proveniente del hipotálamo (Zhu *et al.*, 2007). El cuadro 14-2 muestra los diferentes factores que regulan la secreción hormonal de la hipófisis.

Todos los sistemas de retroalimentación hipofisaria se imponen sobre los ritmos hormonales utilizados para adaptarse al ambiente. Las estaciones, el ciclo día-noche, el estrés, entre otros factores, poseen un impacto importante en la secreción hormonal. Así, hormonas como la ACTH, el cortisol, la prolactina y la hormona del crecimiento presentan un pico de actividad temprano en la mañana y un nadir en la tarde. El inicio de la pubertad dependerá inicialmente de la secreción de LH durante el sueño. El ciclo menstrual es tal vez el paradigma de la secreción cíclica hipofisaria (Zhu *et al.*, 2007). Es importante reconocer los ritmos y mecanismos de retroalimentación en el momento de correlacionar concentraciones séricas de una hormona específica con la normalidad. Desde este punto de vista, pruebas de estimulación o mediciones integradas de producción hormonal (cortisol en orina de 24 horas, IGF-1) resultan esenciales para determinar si la secreción de una hormona hipofisaria es normal o no (Zhu *et al.*, 2007).

© Editorial El Manual Moderno. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 14-2. Factores que regulan la secreción hormonal hipofisaria

Hormona	Factores liberadores	Factores inhibidores
GH	GHRH	Somatostatina, IGF-1
Prolactina	TRH, péptido intestinal vasoactivo, estradiol	Dopamina
ACTH	CRH, vasopresina	Cortisol
TSH	TRH	T ₃ , T ₄ , somatostatina, dopamina
LH	GnRH	Estradiol, testosterona
FSH	GnRH, activina	Estradiol, testosterona, inhibina

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Hipopituitarismo

Definición

El término hipopituitarismo se refiere a la disminución en la producción de una o más hormonas de la hipófisis anterior. Aunque el reconocimiento de la deficiencia absoluta de hormonas hipofisarias resulta relativamente fácil, la detección de deficiencia selectiva de hormonas es más difícil. La deficiencia hipofisaria puede ser causada por pérdida de los estímulos hipotalámicos (deficiencia

terciaria) o directamente por un problema de la hipófisis (deficiencia secundaria). Esta distinción es importante en el momento de establecer el diagnóstico, las causas, la interpretación de pruebas, y el tratamiento apropiados. Con el tiempo se ha visto que las causas hipotalámicas de insuficiencia hipofisaria no son tan raras. De hecho, una causa de origen hipotalámico debe ser considerada cuando la insuficiencia hipofisaria se acompaña de diabetes insípida e hiperprolactinemia.

Causas

El hipopituitarismo congénito es raro y en muchos de los casos los defectos genéticos causales no son bien conocidos. Muchos de estos casos son esporádicos, mientras otros son familiares. La deficiencia combinada familiar se encuentra asociada con mutaciones inactivadoras del factor de transcripción Pit-1 (figura 14-1). Estos pacientes se caracterizan por insuficiencia de GH, prolactina y TSH. Estas mutaciones pueden ser transmitidas de manera dominante o recesiva. Cuando las deficiencias anteriores se asocian con deficiencia de LH y FSH, frecuentemente mutaciones de factores de transcripción más tempranos como Lhx3 o Prop-1 están presentes. Pacientes con estas mutaciones presentan pubertad tardía, y otras anomalías del desarrollo sexual en asociación con crecimiento deficiente, hipotiroidismo y dificultad para lactar. La figura 14-2 muestra una hipófisis pequeña secundaria a insuficiencia hipofisaria combinada familiar. Han sido detectadas mutaciones genéticas en varios pasos responsables de la secreción y acción de las hormonas hipofisarias como causantes de hipopituitarismo: mutaciones de factores estimulantes hipotalámicos (GnRH, GHRH, TRH), mutaciones de ACTH, GH, subunidades B de LH, FSH y TSH, y mutaciones de receptores en órganos blanco como el receptor de GH (síndrome de Laron) (do Amaral *et al.*, 2007; Ying *et al.*, 2007.)

Lesiones neoplásicas, particularmente adenomas hipofisarios, se asocian frecuentemente con hipopituitarismo.



Figura 14-2. Hipopituitarismo. Imágenes por resonancia magnética de un paciente con diagnóstico de insuficiencia hipofisaria combinada familiar. Nótese la presencia de una hipófisis pequeña (flecha).

Los adenomas hipofisarios pueden causar hipopituitarismo a través de diferentes mecanismos. En la mayoría de los casos es por compresión o destrucción directa de la hipófisis. En otros casos es por compresión del tallo hipofisario e interrupción del flujo sanguíneo o de la interacción de hormonas hipotalámicas con la hipófisis anterior. La hemorragia intratumoral (en macroadenomas) se asocia con insuficiencia hipofisaria frecuentemente. La mayoría de macroadenomas cursan con deficiencia parcial de una o más hormonas hipofisarias (por lo general, GH, LH, FSH). En los trastornos asociados con compresión del tallo es común encontrar hiperprolactinemia leve debida a la interrupción del efecto inhibitorio de dopamina hipotalámica sobre las células lactotropas. Lesiones neoplásicas como craneofaringiomas de la silla turca, meningiomas y metástasis, entre otros, también pueden cursar con hipopituitarismo. Las metástasis se asocian frecuentemente con diabetes insípida (Coya *et al.*, 2007).

La radiación causa hipopituitarismo debido al daño hipotalámico que ella genera, aunque radiación de dosis muy alta como la terapia de protones puede causar daño hipofisario directo. La región selar puede recibir radioterapia para el tratamiento de adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, cordomas del clivus, gliomas del nervio óptico, germinomas, neoplasias de la orofaringe y meningiomas. En términos generales, la deficiencia hipofisaria sigue un orden definido. De acuerdo con lo anterior, deficiencias de GH y de LH/FSH son las primeras en presentarse. En este orden de ideas, pacientes con insuficiencia suprarrenal, tiroidea o ambas, por radiación hipofisaria, tienen una alta probabilidad de presentar concomitantemente deficiencia gonadal y de GH (Littley *et al.*, 1989).

La silla turca vacía es una alteración anatómica que puede ser primaria o adquirida (adenoma hipofisario con apoplejía, cirugía, radiación) en la que defectos del diafragma de la silla permiten la hernia de la membrana aracnoidea dentro de la fosa hipofisaria. En estudios de imágenes por resonancia la hipófisis puede verse aplanada sobre la silla turca. La función hipofisaria es usualmente normal. No obstante lo anterior, 15% de estos pacientes presentan hiperprolactinemia, y un grupo pequeño de estas personas pueden también presentar hipopituitarismo (Coya *et al.*, 2007).

La apoplejía hipofisaria usualmente se observa en pacientes en quienes un macroadenoma hipofisario sufre hemorragia y necrosis. El trauma, el embarazo, la diabetes mellitus, la anemia de células falciformes y la anticoagulación son factores predisponentes para el desarrollo de apoplejía hipofisaria, aun en ausencia de un macroadenoma. El síndrome de Sheehan es un infarto hipofisario con necrosis isquémica que se presenta con mayor frecuencia durante el parto. Aunque esta condición puede presentarse de manera aguda con colapso vascular, lo hace más comúnmente de manera subaguda, con incapacidad para lactar, amenorrea, y síntomas de insuficiencia suprarrenal incluso años después de presentarse el infarto hipofisario. Gracias a un mejor cuidado obstétrico el síndrome de Sheehan es en la actualidad una entidad infrecuente (Coya *et al.*, 2007).

Enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis, la amiloidosis, la hemocromatosis, la histiocitosis, la tuberculosis y las micosis sistémicas son causas inusuales de hipopituitarismo. Una enfermedad autoinmunitaria de etiología no clara es la hipofisitis linfocitaria. Este trastorno se observa más frecuentemente en mujeres, especialmente durante o después del embarazo y con frecuencia predispone a formas agudas de hipopituitarismo. Estos pacientes presentan marcada inflamación de la hipófisis, a veces con leve hiperprolactinemia y diabetes insípida (figura 14-3). Las imágenes por resonancia magnética generalmente muestran una lesión difusa. El diagnóstico es histológico pero sus manifestaciones clínicas en el contexto de embarazo sugieren su presencia. Aunque la gran mayoría de estos casos resuelven espontáneamente, algunos pacientes pueden morir debido a insuficiencia suprarrenal aguda no corregida (Coya *et al.*, 2007).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de hipopituitarismo se basa en las pruebas descritas en el cuadro 14-3 las cuales deben ser realizadas por endocrinólogos dadas su complejidad y dificultad de interpretación. El tratamiento del hipopituitarismo depende de la gravedad y tipo de deficiencias hormonales. El objetivo es reemplazar las hormonas de una manera fisiológica, con la intención de evitar el reemplazo hormonal exagerado. En términos generales, si se sospecha una deficiencia parcial es adecuado iniciar el reemplazo hormonal, ya que los pacientes pueden experimentar síntomas años antes que el diagnóstico inequívoco de deficiencia hormonal se establezca.

El tratamiento del paciente con diagnóstico de hipopituitarismo tiene por objetivo prevenir complicaciones asociadas con deficiencias hormonales y mejorar la calidad de vida. Pacientes con panhipopituitarismo con adecuado reemplazo hormonal con glucocorticoides, hormonas sexuales, y hormona tiroidea, presentan una supervivencia reducida comparados con la población sana. Se ha hipotetizado que la deficiencia de hormona de crecimiento puede ser responsable por ello. Aunque esto no ha sido comprobado, en muchos países se acostumbra reempla-

Hormona	Prueba	Interpretación
GH	Prueba de tolerancia a la insulina	Normal: GH > 5 µg/L
ACTH	Estimulación con arginina Prueba de tolerancia a la insulina Metirapona	Normal: GH > 5 µg/L Normal: cortisol > 20 µg/dL Normal: 11-desoxicortisol > 7,5 µg/dL ACTH > 75 pg/mL
	Estimulación con ACTH	Normal: cortisol > 18 µg/dL
TSH	TSH, T ₄ y T ₃ libres	Deficiencia: T ₃ y T ₄ bajos con TSH inapropiadamente elevada
LH/FSH	LH, FSH, testosterona, estradiol	Deficiencia: testosterona o estradiol bajos con LH y FSH inapropiadamente elevadas

zar la hormona del crecimiento en adultos deficientes. Estos pacientes han claramente mostrado mejoría en la calidad de vida (Vilardell Latorre, 1986). En el cuadro 14-4 se describen diferentes modalidades de reemplazo hormonal.

Adenomas hipofisarios

Epidemiología y clasificación

Los tumores hipofisarios se identifican en 20% de las personas en la población general, y se clasifican de acuerdo con su producción hormonal y tamaño. De acuerdo con su tamaño, los adenomas hipofisarios se clasifican en microadenomas (< 10 mm de diámetro) y macroadenomas (≥ 10 mm de diámetro) (Lundin y Pedersen, 1992). En términos generales los macroadenomas presentan un comportamiento más agresivo y siempre necesitan trata-

Eje	Reemplazo hormonal
GH	Niños 0.025 mg/kg SC al día Adultos 0.3 a 0.8 mg SC al día
Prolactina	—
ACTH	Hidrocortisona 12 a 15 mg/m ² al día o su equivalente en prednisona o dexametasona
TSH	Levotiroxina 1.6 µg/kg oral al día
LH/FSH	Hombres: testosterona 100 a 300 mg, IM cada 1 a 3 semanas, parches 5 mg al día, gel 5 a 10 g al día Mujeres: estrógenos conjugados 0.3 a 1.25 mg al día o su equivalente, progesterona 5 a 10 mg al día, si combinados su uso puede ser continuo o cíclico Fertilidad: GnRH pulsátil, FSH/LH/hCG

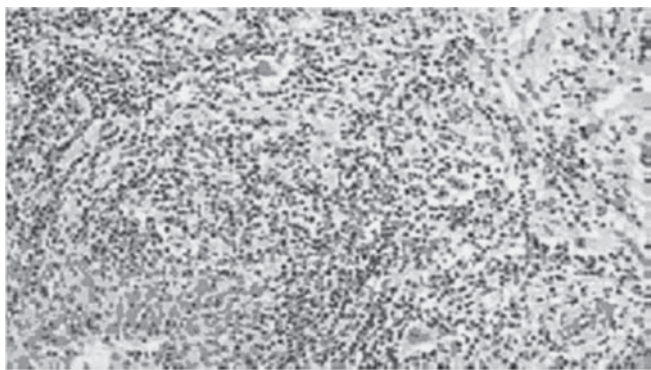


Figura 14-3. Hipofisitis linfocitaria. Corte histológico de la hipófisis de un paciente con diagnóstico de hipofisitis linfocitaria. Nótese la presencia de extensa infiltración linfocitaria.

miento debido a su potencial de crecimiento. De acuerdo con su producción hormonal, los adenomas se clasifican en funcionales (la mayoría) y no funcionales. En general, los adenomas hipofisarios producen una hormona específica dependiendo de la célula de origen, y algunos producen dos hormonas, dependiendo de su origen embrionario. El cuadro 14-5 muestra la prevalencia de los adenomas hipofisarios en la población general de acuerdo con su secreción hormonal. En términos generales, la producción hormonal es proporcional al tamaño del tumor. El reconocimiento de la actividad hormonal tumoral es importante porque su diagnóstico, seguimiento, y tratamiento depende de ello. La mortalidad y morbilidad de la mayoría de pacientes con tumores funcionales dependen principalmente de su producción hormonal más que de su tamaño.

Patología

Los tumores hipofisarios son monoclonales y se ha postulado que su origen se encuentra en una mutación activadora de un protooncogen o una mutación inactivadora de un gen supresor. Así, 35 a 40% de los adenomas somatotrópicos presentan mutaciones en dos aminoácidos diferentes (Arg201 y Glu227) que resultan en la activación de $Gs\alpha$. Estas mutaciones aumentan las concentraciones de AMP cíclico lo que se traduce en crecimiento celular y aumento de la producción de GH. Dos condiciones hereditarias como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1) y el síndrome de McCune-Albright se asocian con tumores hipofisarios. Este último se asocia con mutaciones activadoras de $Gs\alpha$ y frecuentemente cursa con acromegalia. NEM-1 se asocia con mutaciones germinales del gen de NEM-1 (11q13). Este es un gen supresor que predispone a crecimiento anormal en múltiples órganos endocrinos. Aproximadamente 30% de sus portadores presentan adenomas hipofisarios cuyos subtipos tienen la misma prevalencia observada en la población general (Melmed, 2003). Entre los diagnósticos diferenciales de los adenomas hipofisarios se encuentran las hiperplasias. La hiperplasia hipofisaria es sin embargo policlonal y se presenta como consecuencia de un ambiente hormonal que induce proliferación celular. Un ejemplo de hiperplasia es aquella debida a la estimulación de células tirotrópicas por TSH en el contexto de hipotiroidismo primario, el crecimiento de células lactotropas inducido por estrógenos durante el embarazo, o por estimulación de células somatotropas en el contexto de producción ectópica de GHRH. También hay tumores hipofisarios en los

que la actividad de mutaciones somáticas se ve posiblemente favorecida por un ambiente hormonal que permite el desarrollo de un tumor monoclonal, por ejemplo, el síndrome de Nelson (Kaltsas *et al.*, 2004).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los adenomas hipofisarios se dividen en aquellas debidas a compromiso de estructuras vecinas, y aquellas derivadas de excesiva secreción hormonal.

1. **Manifestaciones debidas a compromiso de estructuras vecinas.** Tanto los adenomas funcionales como aquellos no funcionales pueden causar síntomas y signos asociados con el tamaño del tumor. De esta manera, la compresión de estructuras adyacentes al tumor suele causar cefalea, defectos visuales y compresión hipofisaria con hipopituitarismo, los cuales son más comunes en pacientes con macroadenomas que pueden comprimir estructuras vecinas como el quiasma óptico. Estas manifestaciones se asocian con más frecuencia a macroadenomas no funcionales y de células gonadotropas, que aunque poseen la capacidad de sintetizar LH y FSH no cursan con síndromes hormonales que permitan la detección más temprana del tumor. Los pacientes con tumores de células somatotropas, por lo general presentan manifestaciones relacionadas con acromegalia o gigantismo años antes de ser diagnosticados con la enfermedad. Sin embargo, estos síntomas son muchas veces difíciles de interpretar por diferentes médicos y el diagnóstico es tardío, lo cual resulta en un alto número de pacientes con acromegalia por macroadenomas hipofisarios. Los macroprolactinomas son frecuentes en hombres en quienes las manifestaciones son más leves, que en mujeres quienes con frecuencia presentan microprolactinomas que se manifiestan tempranamente con infertilidad y anomalías de los ciclos menstruales. De acuerdo con lo anterior, los pacientes con acromegalia y prolactinomas pueden presentarse de manera temprana con síntomas secundarios a compresión de estructuras adyacentes. Como se discutió antes, la cefalea es un síntoma común en pacientes con macroadenomas, posiblemente como consecuencia de la expansión del diafragma selar o del compromiso óseo por tumores invasivos. La localización de este síntoma es variable. La presentación de cefalea grave con náuseas, vómito, parálisis de pares craneales (generalmente parálisis bilateral del VI par) y alteración de conciencia pueden

Cuadro 14-5. Prevalencia de tumores hipofisarios

Célula de origen	Trastorno hormonal	Hormona	Prevalencia %
Lactotropas	Hiperprolactinemia	Prolactina	25 a 40
Nulas	Ninguno	Ninguna	10 a 25
Somatotropas	Acromegalia	GH	10 a 15
Gonadotropas	Ninguno	LH/FSH	15 a 20
Corticotropas	Enfermedad Cushing	ACTH	10 a 15
Tirotrópicas	Hipertiroidismo	TSH	< 3

ser las primeras manifestaciones de un macroadenoma complicado con apoplejía hipofisaria (figura 14-4).

Los efectos de los tumores hipofisarios en los campos visuales son bien explicados por la relación anatómica del tumor con el quiasma óptico. La expansión de los macroadenomas en la región supraselar ejerce presión sobre el quiasma óptico, por lo general sobre la región central, donde se ubican las fibras nerviosas de las porciones mediales e inferiores de la retina correspondientes a los campos visuales temporales y superiores (Greenman *et al.*, 2003). Como consecuencia, la hemianopsia bitemporal es la anomalía que se observa con más frecuencia en los campos visuales de pacientes con macroadenomas hipofisarios con extensión supraselar. No obstante, el patrón exacto de alteración de los campos visuales es variable y depende de la localización y flexibilidad del quiasma y de la extensión y tamaño del tumor. Por ejemplo, grandes tumores pueden crecer asimétricamente, rodear el nervio óptico y comprimirlo ocasionando pérdida de la visión en uno de los ojos. La dirección y grado de la extensión fuera de la silla turca son mejor evaluados mediante estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) con gadolinio. Los pacientes con tumores con compresión del quiasma deben ser evaluados por un oftalmólogo quien deberá estudiar de manera objetiva la integridad de los campos visuales. Anormalidades en los campos visuales, incluso presentes por tiempo prolongado, pueden mejorar y desaparecer después de reducir el tamaño del tumor y descomprimir el quiasma óptico (Dekkers *et al.*, 2007). La

insuficiencia hipofisaria se da más por compresión del tallo hipotálamo-hipofisario que por compresión o destrucción de la hipófisis. La deficiencia de GH y de LH/FSH en asociación con hiperprolactinemia leve es común. En aproximadamente 50% de los pacientes el hipopituitarismo preoperatorio es reversible después de reducir el tamaño tumoral.

2. Manifestaciones por secreción hormonal excesiva:

a) **Prolactinomas.** La prolactina y la hormona del crecimiento parecen derivarse de un ancestro común (figura 14-1). Esto demuestra las similitudes existentes entre sus estructuras primarias y sus mecanismos de acción. El gen de la prolactina está localizado en el cromosoma 6. La función principal de la prolactina es inducir y sostener la lactancia. En las etapas tempranas de la lactancia, después del parto, la secreción de prolactina aumenta inducida por la succión de los pezones. Sin embargo, la secreción de prolactina comienza a caer en la medida que la succión disminuye en frecuencia. La prolactina suprime la producción de GnRH y consecuentemente los ciclos menstruales no se presentan durante la lactancia en la medida que la succión suprime la ovulación. La secreción de prolactina es controlada por la inhibición tónica de dopamina a través de receptores D2 en las células lactotropas. Su concentración oscila de 15 a 20 ng/mL en mujeres y 10 a 15 ng/mL en hombres.

Los prolactinomas son tumores monoclonales frecuentes capaces de producir cantidades excesivas de prolactina de manera autónoma. En consecuencia, mujeres premenopáusicas afectadas por prolactinomas presentarán alteraciones del ciclo menstrual caracterizadas por oligomenorrea, amenorrea y estimulación de secreción de leche predisponiendo a galactorrea. Los estrógenos facilitan la aparición de galactorrea, de allí que este síntoma sea raro en mujeres posmenopáusicas. La amenorrea se asocia con infertilidad, deficiencia estrogénica caracterizada por pérdida de la libido, sequedad vaginal, dispareunia y osteoporosis. Ocasionalmente se observa hirsutismo debido a un aumento en andrógenos circulantes con respecto a estrógenos. En mujeres posmenopáusicas los síntomas no son obvios y estos tumores generalmente se presentan como macroprolactinomas con efectos compresivos sobre estructuras adyacentes. En hombres la hiperprolactinemia suprime la LH y la FSH y reduce las concentraciones séricas de testosterona. En estos casos las manifestaciones más comunes son pérdida de la libido, disfunción eréctil, infertilidad, y en pocas ocasiones galactorrea y ginecomastia.

b) **Acromegalia-gigantismo.** Los tumores que secretan cantidades excesivas de GH causan acromegalia en adultos y gigantismo en niños en quienes el cierre epifisario no ha finalizado. La incidencia de acromegalia se estima en 3:1 000 000. Esta enfermedad afecta a hombres y mujeres con igual frecuencia y por lo general es descubierta entre los 30 y 40 años de edad (Freda, 2002). Los signos más dramáticos de acromegalia se encuentran con frecuencia en la cara,

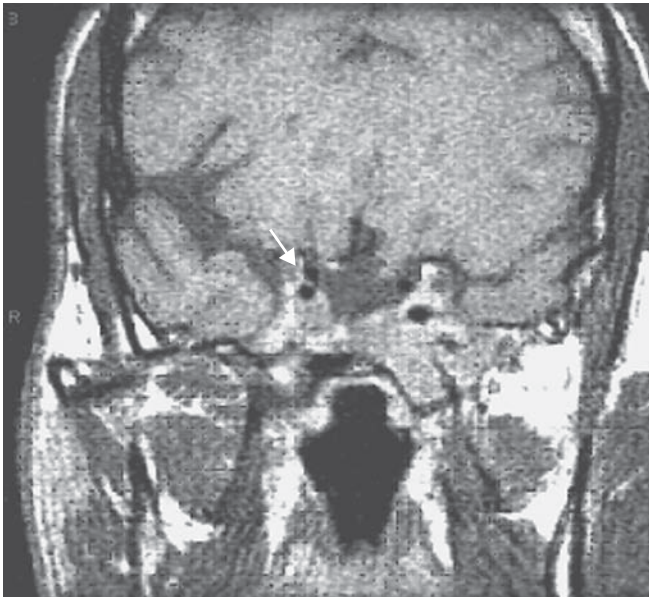


Figura 14-4. Macroadenoma infiltrante. Estudio de imágenes por resonancia magnética (IRM) que muestra la presencia de un macroadenoma infiltrante de los senos cavernosos (flecha) en un paciente con hipopituitarismo y acromegalia.

manos y pies. Los cambios en la cara incluyen prognatismo, aumento del tamaño de la nariz, labios, arcos zigomáticos y periorbitarios, senos frontales y lengua, con separación de los dientes y mala oclusión dental. El aumento de tejidos blandos de la hipofaringe se traduce en voz gruesa y resonante. Con frecuencia, la apnea del sueño complica el curso de la acromegalia. Ésta puede predisponer a hipertensión pulmonar, neumonías, e insuficiencia cardíaca derecha, constituyendo en conjunto una causa frecuente de muerte en pacientes con esta enfermedad. La apnea del sueño es predominantemente periférica aunque también está presente un componente central. Estos pacientes también están predispuestos a alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus e hipertensión arterial (Freda *et al.*, 2005). De hecho, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes con acromegalia. Como consecuencia del crecimiento sinovial y del cartilago exagerado, la artritis es frecuente en rodillas, caderas, pies y manos. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan síndrome del túnel del carpo. La piel presenta engrosamiento de las líneas de expresión facial, incremento de la actividad sebácea y de la sudoración, olor no agradable, acantosis *nigricans*, quistes sebáceos, hipertrichosis y verrugas que con frecuencia se asocian con la presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal. Aunque en el pasado se consideró que la incidencia de cáncer de colon era más alta en pacientes con acromegalia que en la población general, la mayoría de los pólipos en estos pacientes son benignos. Aunque se ha descrito que las neoplasias malignas representan la tercera causa de mortalidad en pacientes con acromegalia, estudios recientes sugieren que la incidencia de cáncer de colon, de mama y de próstata no es mayor que en la población general. De acuerdo con lo anterior, los estudios para el diagnóstico y prevención del cáncer en estos pacientes no deben ser diferentes de aquellos utilizados en la población general (Holdaway y Rajasoorya, 1999).

c) **Enfermedad de Cushing.** Los pacientes con enfermedad de Cushing presentan tumores productores de ACTH e hipercortisolismo. La gravedad de la enfermedad depende de los niveles de cortisol, de la duración de la enfermedad, y posiblemente de la sensibilidad a la acción de los glucocorticoides. En casos floridos la constelación de síntomas y signos es rápidamente reconocida. No obstante, en casos de presentación temprana o en casos leves es difícil distinguir los datos físicos de aquellos observados en otras condiciones prevalentes en la población general como la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico, y el síndrome metabólico. El cuadro 14-6 muestra las manifestaciones clínicas observadas con más frecuencia en pacientes con secreción excesiva de cortisol. Algunas de estas manifestaciones son muy específicas. Por ejemplo, la distribución anormal de grasa con obesidad central con "giba de búfalo",

Cuadro 14-6. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing

General

Obesidad central
Facies en luna llena y proptosis leve
Incremento de grasa supraclavicular y "giba de búfalo"
Hipertensión arterial

Piel

Hiperpigmentación
Plétora facial
Hirsutismo
Estrías violáceas, adelgazamiento de la piel
Fragilidad capilar, equimosis
Acné
Edema

Sistema musculoesquelético

Debilidad muscular proximal
Osteoporosis, dolor de espalda

Sistema reproductivo

Pérdida de la libido
Oligomenorrea/amenorrea

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Depresión
Irritabilidad y labilidad emocional
Psicosis

Alteraciones metabólicas

Hipopotasemia y alcalosis
Hipercalciuria y cálculos renales
Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus
Cicatrización deficiente
Infecciones

Efecto tumoral de masa

Cefalea
Pérdida de los campos visuales
Hipopituitarismo

aumento de la grasa supraclavicular, facies de "luna llena" y disminución de la grasa en las extremidades son muy comunes en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing. Las estrías purpúricas, equimosis, osteopenia y fracturas, y la hipopotasemia y debilidad muscular proximal son también manifestaciones muy frecuentes. Debe sin embargo tenerse en mente que estas manifestaciones no siempre están presentes en todo individuo con enfermedad de Cushing.

d) **Tumores de células gonadotropas (LH, FSH o ambas)** Por lo general son tumores silenciosos desde el punto de vista de secreción hormonal. En consecuencia, sus manifestaciones clínicas dependen de frecuencia de su tamaño y compromiso de estructuras vecinas. No obstante, algunos de estos tumores se asocian con manifestaciones de hipogonadismo. En hombres, tumores productores de FSH se pueden ver asociados con aumento del tamaño testicular y paradójicamente, con bajos niveles de testosterona y síntomas secundarios de hipogonadismo. Rara vez los tumores productores de LH se asocian con excesiva secreción de testosterona. En mujeres premenopáusicas estos tumores se pueden asociar con hipogonadismo e irregularidad de los ciclos menstruales.

e) **Tumores de células tirotropas.** Estos tumores producen TSH y secundariamente ocasionan hipertiroidismo con sus manifestaciones usuales de palpitaciones,

ansiedad, temblor, diarrea e hipertensión arterial, entre otras. Lo más importante es que con cierta frecuencia estos tumores se asocian con producción excesiva de prolactina y GH reflejando un origen embrionario común.

Diagnóstico

Con el fin de entender a cabalidad las anomalías presentes en pacientes con adenomas hipofisarios y establecer su seguimiento y tratamiento en endocrinología el diagnóstico bioquímico debe ser establecido antes del diagnóstico de imágenes. Aunque el diagnóstico bioquímico es altamente especializado, se recomiendan los siguientes estudios en todo paciente con adenomas hipofisarios, incluso en una situación de urgencia: prolactina, LH, FSH, estrógenos o testosterona, GH, IGF-1, cortisol, ACTH, TSH y T₄ libre, y perfil metabólico básico (electrolitos, glucosa, bicarbonato). Estos estudios permiten establecer la gravedad y el curso de la enfermedad, la naturaleza del tumor, y el tratamiento a ofrecer. A continuación se presenta una descripción más detallada del análisis de las pruebas específicas para el diagnóstico de diferentes síndromes y enfermedades debidos a secreción hormonal anormal.

Acromegalia. Debido a que la GH es secretada de manera pulsátil, y a que la amplitud de los pulsos de GH puede ser tan grande como 50 ng/mL, los niveles basales de GH no son muy útiles para establecer el diagnóstico de acromegalia. En este sentido los niveles de IGF-1 son mejores. Debe recordarse sin embargo que los niveles de IGF-1 aumentan durante la pubertad y el embarazo y disminuyen con la edad, así que los rangos normales deben ser ajustados de acuerdo con la edad. IGF-1 se correlaciona muy bien con la producción de GH en 24 h y en consecuencia con la actividad de acromegalia. La prueba más sensible y específica para establecer el diagnóstico de acromegalia es la de supresión de GH por glucosa (Giustina *et al.*, 2003). De acuerdo con lo anterior, en pruebas con anticuerpos policlonales en pacientes con acromegalia, luego de una carga de glucosa los niveles de GH se mantienen por encima de 1 ng/mL. En pruebas con anticuerpos monoclonales, niveles de GH superiores a 0.4 ng/mL sugieren la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes con acromegalia exhiben una respuesta paradójica a la estimulación con TRH. En aquellos pacientes en quienes se sospecha el diagnóstico de acromegalia, debe realizarse un estudio IRM. Debe tenerse en cuenta que la ausencia de un tumor en los estudios de IRM deben dirigir al clínico a la búsqueda de una fuente de producción ectópica de GHRH. De acuerdo con lo anterior, están indicadas la medición de los niveles de GHRH, y los estudios de imágenes diagnósticas de otras partes del cuerpo, incluyendo los huesos.

Hiperprolactinemia. Hay 4 categorías principales de hiperprolactinemia: 1) fisiológica o metabólica; 2) farmacológica; 3) hipotalámica o por compresión del tallo hipofisario; y 4) causada por un prolactinoma. Con excepción del embarazo y de la insuficiencia renal, la mayoría de causas fisiológicas de hiperprolactinemia producen elevaciones leves de los niveles de prolactina

(< 50 ng/mL). Una causa potencial de ésta es el hipotiroidismo primario que debe ser excluido en todo paciente con hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia farmacológica por lo general es inducida por tratamientos psicotrónicos que pueden reducir la secreción de dopamina o antagonizar su acción. Los niveles de prolactina con frecuencia son elevados pero inferiores a 100 ng/mL. Una variedad de masas supraselares y paraselares pueden causar hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario. En estos casos los niveles de prolactina por lo regular oscilan entre 20 y 100 ng/mL. A menos que exista una evidencia obvia de hiperprolactinemia fisiológica o farmacológica, todo paciente con hiperprolactinemia debe ser evaluado con un estudio de IRM. Los microprolactinomas pueden cursar con cifras de prolactina inferiores a 250 ng/mL y sobreponer sus valores con los de las otras causas descritas antes. Sin embargo, los macroprolactinomas por lo general se asocian con valores de prolactina superiores a 250 ng/mL. Una vez que se establece el diagnóstico bioquímico, se obtienen estudios de IRM. Hiperprolactinemia sin tumor evidente en las IRM y sin otra causa aparente puede ser debida a un microprolactinoma muy pequeño, imposible de detectar por IRM. Su tratamiento dependerá de los efectos clínicos de éste. En alrededor de 10 a 15% de los casos éstos se harán visibles con el tiempo como microprolactinomas. Es raro que un microprolactinoma progrese a macroprolactinoma, sólo 3% lo hace. El 63% de las hiperprolactinemias no asociadas con tumor visible se resuelven espontáneamente en años.

Enfermedad de Cushing. Las pruebas de tamizaje y diagnóstico de la enfermedad de Cushing representan uno de los más grandes desafíos en endocrinología. El primer paso es determinar si un paciente realmente produce cantidades excesivas de cortisol. Para ello, se recomienda obtener dos muestras secuenciales de orina de 24 h para medir niveles de cortisol libre. Otra prueba de tamizaje es la prueba de supresión con dexametasona, 1 mg a las 23:00 h de la noche anterior, con medición de cortisol a las 8:00 h del día siguiente. La medida de cortisol en orina de 24 h es especialmente útil en pacientes hospitalizados y en términos generales ofrece una sensibilidad y especificidad mayor que la prueba de supresión con dexametasona. Otra prueba de tamizaje adicional es la medición de cortisol en saliva a la media noche. Los pacientes con enfermedad de Cushing presentan una prueba anormal por pérdida de la variación circadiana de la producción de glucocorticoides. Si alguna de estas pruebas sugiere producción excesiva de cortisol, se debe practicar una prueba confirmatoria, la cual se realiza con dexametasona 0.5 mg cada 6 horas con medición de cortisol urinario en el segundo día de la prueba. Esta prueba descarta enfermedad de Cushing si la eliminación de cortisol libre en orina es inferior a 20 µg/día. En pacientes con síndrome de Cushing en cualquiera de sus formas la administración de dexametasona no suprime los niveles de cortisol. Después se realiza una prueba de supresión con 2 mg de dexametasona cada 6 h con medición nueva de cortisol urinario. Los tumores hipofisarios productores de ACTH pueden ser suprimidos por esta prueba. Tal supresión será positiva si los niveles de cortisol libre

en orina caen en 90% con respecto a las concentraciones basales. Si esto sucede, está indicada la obtención de un estudio de IRM de hipófisis. Si no hay supresión, la medición de ACTH puede ser de utilidad. De esta manera, niveles elevados de ACTH sugieren la presencia de enfermedad de Cushing que no se logra suprimir por dexametasona. Otro diagnóstico posible es la producción ectópica de ACTH o de sus precursores, la cual debe considerarse especialmente en aquellos pacientes con concentraciones excesivas de ACTH. En una proporción considerable de pacientes los estudios de IRM son normales. En tal caso deben analizarse muestras tomadas de los senos petrosos lo cual puede indicar en qué lado de la hipófisis se encuentra el tumor para planear su resección quirúrgica.

Hipertiroidismo central. Los pacientes con tumores de células tirotropas presentan elevaciones de T₃ y T₄ libre con niveles inapropiadamente elevados de TSH. Los valores de TSH pueden oscilar de valores ligeramente elevados (mayoría de las veces) hasta valores de 500 µU/mL. La medida de los niveles de la subunidad alfa son útiles ya que estos se encuentran elevados en más de 80% de los casos.

Tratamiento

- **Tratamiento quirúrgico.** Con excepción de los prolactinomas, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en todo paciente con adenomas hipofisarios. Los objetivos de la intervención quirúrgica son: reducción de la secreción hormonal, descompresión de estructuras adyacentes y extirpación de tumores hipofisarios para prevenir su expansión. En la actualidad, la descompresión transesfenoidal es la vía más utilizada para estos procedimientos quirúrgicos. En tumores con extensión supraselar la resección de la porción selar del tumor resulta en disminución de su volumen permitiendo una resección posterior más completa. La morbilidad asociada con este procedimiento es baja (< 5%), siendo las complicaciones más comunes hipopituitarismo, daño del nervio óptico, sinusitis, sangrado y fistula de líquido cefalorraquídeo. La diabetes insípida transitoria ocurre en 5% de los casos y rara vez es persistente. La mortalidad es inferior al 1%. La craneotomía frontal está indicada únicamente en pacientes con tumores muy extensos que requieren exploración de la región supraselar y de estructuras vecinas incluyendo invasión al tercer ventrículo (Greenman *et al.*, 2003).

La curación quirúrgica depende del tamaño del tumor y de la extensión a estructuras vecinas como el seno cavernoso, la duramadre y el hueso. En tumores funcionales la curación hormonal de macroadenomas tratados con cirugía en las mejores manos es inferior al 30% (Greenman *et al.*, 2003). Pese a ello, la sola resección parcial del tumor puede ayudar a mejorar los niveles hormonales y prevenir complicaciones anatómicas relacionadas con la presencia y crecimiento tumorales. En el caso de microadenomas, las tasas de curación bioquímica son más altas, de 80 a 90% dependiendo de la institución.

- **Tratamiento médico.** Los prolactinomas son tumores de tratamiento médico. Desafortunadamente el trata-

miento quirúrgico o con radioterapia de estos pacientes es todavía frecuente en centros sin mayor experiencia y con poco conocimiento de esta enfermedad. Debe aquí recordarse que las indicaciones para resección quirúrgica para pacientes con prolactinomas son: a) intolerancia o resistencia al tratamiento médico; b) asociación con apoplejía hipofisaria en la que la descompresión quirúrgica de urgencia se hace necesaria; c) tumores asociados con anomalías de los campos visuales persistentes por más de tres meses pese a tratamiento médico; d) tumores con degeneración quística complicada con compresión de estructuras vecinas; y e) tumores con extensión a la cavidad nasal que pueden inducir el desarrollo de una fistula de líquido cefalorraquídeo después del tratamiento exitoso con agentes dopaminérgicos (Molitch, 2003).

- **Radioterapia.** La radiación ha sido usada como tratamiento primario o como terapia adyuvante después de cirugía o en combinación con tratamiento médico. La radioterapia por lo general es administrada en un periodo de 5 semanas y en una dosis promedio de 4 500 cGy mediante acelerador lineal o cobalto 60 (Meyers *et al.*, 2000). La terapia con protones libera alta radiación a áreas más localizadas. La experiencia con este tratamiento está limitada a lesiones intraselares y a unos pocos centros en los Estados Unidos de América (EUA) que poseen tal tecnología. La decisión de administrar radioterapia involucra un número de aspectos incluyendo actividad hormonal, cantidad de tejido residual y localización, progresión, potencial de crecimiento, y grado de invasividad (Gittoes *et al.*, 1998). La terapia con bisturí gamma parece ser de especial importancia en tumores localizados en los senos cavernosos al no verse asociada con aparente toxicidad sobre estructuras vecinas como los pares craneales. La radioterapia puede tener efectos tardíos sobre el crecimiento tumoral y llegar a curar el tumor en un periodo de años. Sus efectos adversos son el hipopituitarismo (50 a 70%), tumores secundarios, necrosis cerebral, daño del nervio óptico, enfermedad cerebrovascular, y disfunción cognitiva. En los últimos años en EUA y otros países del mundo, la tendencia es a evitar el uso de radioterapia, en la medida que cirugía y tratamiento médico pueden controlar o curar los adenomas hipofisarios (Dekkers *et al.*, 2007).

- **Tratamiento médico.** Los agonistas de la dopamina (bromocriptina, cabergolina, pergolide y quinagolide) son el tratamiento de elección para los pacientes con prolactinomas. Estos fármacos se han asociado con una reducción en el tamaño del tumor y su secreción hormonal, así como con curación en más de 70% de los casos. Las tasas de curación son mucho más altas que las observadas con cirugía, la morbilidad es menor, y los costos más bajos, haciendo que estos fármacos sean el tratamiento de elección en pacientes con estos tumores. El tratamiento médico está siempre indicado en pacientes con macroprolactinomas, en hombres con microprolactinomas con hipogonadismo, y en mujeres con amenorrea y deseo de fertilidad. Aunque estos medicamentos son utilizados en pacientes con acromegalia, sus efectos benéficos son observados en solo 10%

de los casos. En contraste, los análogos de somatostatina muestran una efectividad de alrededor del 60% en la reducción de la secreción hormonal y en el control de la enfermedad, así como leve reducción del tamaño tumoral en pacientes con acromegalia persistente pese a cirugía, radioterapia, o ambas (Besser *et al.*, 2005) (Biermasz *et al.*, 2000; Bevan, 2005). Para pacientes resistentes a los análogos de somatostatina, pegvisomant, un antagonista del receptor de GH ha demostrado efectividad cercana al 100% para controlar la toxicidad generada por acromegalia (Giustina *et al.*, 2003). Este medicamento no posee efecto sobre el tamaño del tumor, de tal manera, que algunos de estos tumores pueden continuar creciendo (Giustina y Melmed, 2003). Sin embargo, el medicamento por sí solo no se ve asociado con crecimiento anormal del tumor. En tumores de células tirotropas los análogos de somatostatina y los agonistas dopaminérgicos han mostrado importante efectividad (> 90%). Desafortunadamente, en pacientes con la enfermedad de Cushing el tratamiento médico no es tan exitoso. Pacientes con tumores invasivos, persistentes o ambos, pese a cirugía, por lo general requieren tratamiento con radioterapia combinada con medicamentos que inhiben la síntesis de esteroides en las glándulas suprarrenales (ketoconazol, mitotano, metirapona, etomidato, trilostano, aminoglutetimida) y medicamentos que rara vez reducen la secreción de ACTH (análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos, ciproheptadina, ácido valproico). La mayoría de estos pacientes finalizan su tratamiento con suprarrenalectomía quirúrgica que puede predisponer a síndrome de Nelson (tumor agresivo productor de ACTH). Este tumor puede ser retardado o prevenido con el uso de radioterapia. Sin embargo, el seguimiento de estos pacientes así como de aquellos con otros adenomas hipofisarios deberá ser garantizado por el resto de sus vidas.

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

La función más importante de la hipófisis posterior es la regulación del metabolismo del agua y del sodio gracias a la secreción de hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. La secreción de ADH es controlada por los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo en respuesta a cambios en la osmolaridad y el volumen intravascular. La ADH tiene una vida media de 15 a 20 minutos, es metabolizada en el riñón y el hígado, y se une a receptores V₂ localizados en la membrana basolateral de las células principales de los túbulos colectores corticales y medulares. Esta interacción aumenta las concentraciones de AMPc haciendo que canales llamados acuaporinas se inserten en la membrana celular luminal moviendo agua al interior de la célula y de ahí al intersticio. La acuaporina-2 es el canal más importante en este proceso. Un incremento de osmolaridad sérica de 1 a 2% o una disminución del 10% en el volumen vascular son suficientes para estimular la secreción de ADH.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

La hiponatremia es una complicación metabólica asociada con muchas enfermedades. De acuerdo con lo anterior, aproximadamente 3% de pacientes hospitalizados presentan hiponatremia, la cual en la gran mayoría de los casos es leve (valores de sodio entre 130 y 135 mEq/dL). Tan sólo un 4% de los casos de hiponatremia son de moderados a graves con sodio sérico < 130 mEq/dL. Debe recordarse que muchas de las formas de hiponatremia leve pueden progresar a hiponatremia moderada o grave. En términos generales, la hiponatremia es un marcador independiente del pronóstico del paciente y se encuentra asociada con tasas de mortalidad elevadas. En muchos casos, la gravedad de la enfermedad de base es paralela con la magnitud de la hiponatremia. La hiponatremia en pacientes hospitalizados puede ser clasificada en hipovolémica (debida a diarrea, vómito, quemaduras, fistulas, entre otros), hipervolémica (en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis, insuficiencia renal, entre otros) y euvolémica (debida al SIADH, insuficiencia suprarrenal, uso de diuréticos e hipotiroidismo, entre otros). La hiponatremia hipovolémica se trata con reposición de fluidos (solución salina normal) mientras que la hiponatremia hipervolémica se trata con restricción de líquidos y diuréticos.

Debe considerarse al SIADH como un diagnóstico de exclusión, el cual debe sospecharse en aquellos pacientes con hiponatremia, osmolaridad sérica baja, eliminación elevada de sodio en orina (> 30 mEq/dL), osmolaridad urinaria desproporcionadamente elevada en relación con los niveles de osmolaridad sérica (osmolaridad > 100 mOsm/L), euvolemia clínica (presión arterial y frecuencia cardíaca normales, y ausencia de edema y congestión pulmonar), y ausencia de insuficiencia suprarrenal (prueba de ACTH normal), hipotiroidismo (TSH y T₄ libre normales), o uso de diuréticos (Janicic y Verbalis, 2003). Entre las causas de SIADH se encuentran trastornos del sistema nervioso central y del aparato respiratorio, tumores productores de ADH (tumores neuroendocrinos), y algunos medicamentos (citalopram).

La encefalopatía es una manifestación común en pacientes con hiponatremia que se produce por la capacidad limitada de adaptación del sistema nervioso central a los cambios abruptos de los niveles de sodio y osmolaridad sérica. En la hiponatremia aguda los cambios en los niveles de sodio ocurren en menos de 48 h. En contraste, en la hiponatremia crónica los cambios en los niveles de sodio ocurren en un periodo superior a 48 h. En estos casos, la disminución lenta en los niveles de sodio permite al cerebro adaptarse mediante la secreción de sustancias con actividad osmótica intracelular. Debido a lo anterior, las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con hiponatremia crónica (letargia, afecto plano, depresión, entre otras) no son tan graves como aquellas descritas en pacientes con hiponatremia aguda. El tratamiento de la hiponatremia dependerá de si ésta es aguda o crónica. Desafortunadamente, en la mayoría de casos, determinar el tiempo de evolución resulta imposible. Los

síntomas asociados con hiponatremia se tornan entonces importantes. Síntomas graves sugieren hiponatremia aguda, síntomas más discretos sugieren hiponatremia crónica. En aquellos casos de hiponatremia aguda se requiere una corrección rápida pero cuidadosa de los bajos niveles de sodio. En pacientes con hiponatremia crónica la corrección de los niveles séricos de sodio debe ser más lenta, en parte para evitar el desarrollo de mielinolisis central del puente. El uso de solución salina hipertónica al 3% está indicado para el tratamiento de hiponatremia aguda y grave con niveles de sodio inferiores a 120 mEq/dL. Cabe recordar aquí que los requerimientos de sodio son 1 a 2 mEq/kg/h lo cual es equivalente en mililitros (mL) de solución hipertónica. Por ejemplo, la corrección de hiponatremia aguda en un individuo de 35 kg es equivalente a 35 mL de solución hipertónica por hora (factor de corrección es 1 mL/kg/h). La corrección se detiene si alguno de los siguientes parámetros se cumplen: a) desaparición de síntomas; b) niveles de sodio seguros mayores de 120 mEq/dL; o c) corrección máxima de 8 mEq en 24 h. En la forma crónica la corrección de hiponatremia utiliza un factor de corrección de 0.5 a 1 mEq/kg/h. Los diuréticos no son necesarios salvo que exista sobrecarga de volumen asociada. Debe recordarse que estos pacientes deben tener sustitución de potasio. La hipopotasemia también se puede asociar con mielinolisis pontica. Adicionalmente, el uso de esteroides se puede hacer necesario ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal. La deficiencia de esteroides es otro factor de riesgo para desarrollo de mielinolisis pontica. En el caso de hiponatremia crónica imposible de remediar por la presencia de una causa incontrolable, el uso de urea o demeclociclina puede ser necesario. En este último caso, la dosis se debe iniciar lentamente y vigilando estrictamente la función renal. Los antagonistas del receptor V2 de ADH han

mostrado eficacia en pacientes con hiponatremia moderada en el contexto de SIADH. En formas agudas y graves se prefiere el uso de solución hipertónica al 3% (Verbalis, 2003a).

Diabetes insípida

La diabetes insípida (DI) es un síndrome caracterizado por la pérdida excesiva de agua por los riñones, debido a deficiencia de la ADH (DI central) o resistencia a la acción de la ADH (DI renal). Las causas de DI central incluyen enfermedad autoinmunitaria, tumores como craneofaringiomas, metástasis hipotalámicas e hipofisarias, infecciones, sarcoidosis, clonidina, trauma y cirugía (Verbalis, 2003b). Los pacientes con DI presentan deshidratación e hiponatremia. El síntoma cardinal de DI es poliuria. Un paciente con DI en la mayoría de las veces es capaz de corregir la falta de ADH al hidratarse a menos que no tenga acceso al agua. Aunque en términos generales se debe tratar la poliuria y la causa básica de DI, en muchos casos sólo se puede tratar la poliuria. En el caso de DI central, se recomienda el uso de acetato de desmopresina. La dosis inicial es de 5 a 20 µg vía intranasal. Si esta dosis no es suficiente se puede aumentar a dos veces al día. En pacientes en estado posoperatorio, intubados, o con taponamiento nasal, es útil la desmopresina inyectable. La DI nefrogénica se trata con hidrocortizida 12.5 a 25 mg una o dos veces al día con el fin de aumentar la reabsorción de agua en el túbulo proximal. Otros medicamentos útiles son amiloride e indometacina. En muchos casos la DI nefrogénica es parcial y el uso de acetato de desmopresina puede ser útil. Entre otras causas frecuentes se encuentran la intoxicación por litio y la hipercalcemia (Verbalis, 2003b).

REFERENCIAS

- Amar AP, Weiss MH: Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:11-23.
- Besser GM, Burman P, Daly AF: Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:187-193.
- Bevan JS: Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
- Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F: Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:321-327.
- Cheung CC, Lustig RH: Pituitary development and physiology. *Pituitary* 2007;10:335-350.
- Coya R, Vela A, Perez de Nanclares G *et al.*: Panhypopituitarism: genetic versus acquired etiological factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:27-36.
- Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ *et al.*: The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:217-224.
- do Amaral LL, Ferreira RM, Ferreira NP *et al.*: Combined pituitary hormone deficiency and PROP-1 mutation in two siblings: a distinct MR imaging pattern of pituitary enlargement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1369-1370.
- Freda PU: Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-3018.
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ *et al.*: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465-4473.
- Gittoes NJ, Bates AS, Tse W *et al.*: Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:331-337.
- Giustina A, Melmed S: Acromegaly consensus: the next steps. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1913-1914.
- Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F *et al.*: Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1242-1247.
- Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I *et al.*: Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:763-769.

- Holdaway IM, Rajasoorya C:** Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
- Holsboer F:** Corticotropin releasing hormone a new tool to investigate hypothalamic pituitary adrenocortical physiology in psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:907-912.
- Janicic N, Verbalis JG:** Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-481.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB:** The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
- Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG *et al.*:** Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-373.
- Lundin P, Pedersen F:** Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16: 519-528.
- McElvaine AT, Korytko AI, Kilen SM *et al.*:** Pituitary-specific expression and Pit-1 regulation of the rat growth hormone-releasing hormone receptor gene. *Mol Endocrinol* 2007;21:1969-1983.
- Melmed S:** Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-1618.
- Meyers CA, Geara F, Wong PF *et al.*:** Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:51-55.
- Molitch ME:** Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003;6:19-27.
- Verbalis JG:** Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003a;17:471-503.
- Verbalis JG:** Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord* 2003b;4:177-185.
- Vilardell Latorre E:** [Treatment of panhypopituitarism]. *Med Clin (Barc)* 1986;86:636-640.
- Ying YQ, Wei H, Cao LZ *et al.*:** Clinical features and growth hormone receptor gene mutations of patients with Laron syndrome from a Chinese family. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007;9:335-338.
- Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG:** Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev* 2007;87:933-963.

Manifestaciones neurológicas de enfermedades sistémicas

Martin A. Samuels

NEUROINFLAMACIÓN

Tradicionalmente, la inflamación se define como "una respuesta protectora localizada, desencadenada por una lesión del tejido, con el fin de destruir, disminuir o aislar tanto al agente agresivo, como al tejido lesionado. Está caracterizada en el estado agudo por los signos clásicos de dolor, rubor, calor y tumefacción e histológicamente involucra una serie de eventos complejos, incluyendo la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas, con aumento en la permeabilidad y en el flujo sanguíneo, exudación de fluidos, incluyendo proteínas plasmáticas y migración de leucocitos al sitio de la inflamación" (Dorland, 2000).

Los detalles de esta cascada inflamatoria están mediados por el sistema nervioso. Alteraciones en esta compleja respuesta pueden llevar a la enfermedad, incluyendo una enfermedad de tipo neurológico.

Detallar el control neurológico sobre la inflamación nos ayuda a entender el porqué de las manifestaciones de la alteración, y ofrece indicios para posibles tratamientos futuros más específicos y menos tóxicos para los pacientes. A continuación se describe uno de los modelos más significativos sobre la función del sistema nervioso en la cascada inflamatoria, descrito por Kevin J. Tracey. Una de las sustancias más importantes en la respuesta aguda de la inflamación es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), una citocina de 17 000 daltones, liberada por macrófagos activados. Esta citocina, además de generar los síntomas cardinales de la inflamación (calor, rubor, dolor y tumefacción), induce a algunas células mononucleares para que liberen otras sustancias en la reacción inflamatoria como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 8 (IL-8), el grupo B1 de alta movilidad (HMGB1), óxido nítrico y radicales libres de oxígeno, las cuales prolongan el efecto de la respuesta inflamatoria y pueden causar mayor daño tisular.

Los efectos sistémicos del TNF- α y las otras citocinas pueden inducir la formación de trombos arteriales y/o

venosos y alterar la función endotelial con aumento de la permeabilidad capilar. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α (p. ej., infliximab) han mostrado ser de beneficio en enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn fistulizada, en las cuales hay un aumento anormal y sistémico del TNF- α . En el curso de un proceso inflamatorio adecuado, el TNF- α se activa principalmente a nivel local, con ligera acción sistémica si es que se presenta.

Los efectos del TNF- α y sus citocinas proinflamatorias son rápidamente antagonizados por la liberación de fragmentos de receptores de TNF- α que se ligan e inactivan el TNF- α , al igual que las citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y el factor de transformación de crecimiento β (TGF- β). Por otra parte, los glucocorticoides suprarrenales, la adrenalina y la hormona α estimulante de los melanocitos (α MSH) inhiben la síntesis de citocinas inflamatorias e interfieren con la señal de transducción intracelular.

El sistema nervioso central (SNC) provee las conexiones cruciales entre las señales aferentes inflamatorias y la respuesta eferente antiinflamatoria. Este reflejo inflamatorio es el mecanismo por el cual el SNC regula y mantiene el equilibrio entre la inflamación y la antiinflamación. El SNC puede recibir información sensorial acerca de la inflamación por dos mecanismos: 1) el sistema humoral, donde el TNF- α y otras citocinas inflamatorias entran al SNC a través de los órganos circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica, y 2) el sistema neural, donde las fibras sensoriales del nervio vago llevan una información tan baja, que los niveles de citocinas proinflamatorias pueden estar normales a nivel sistémico. Es probable que este reflejo sea modulado a nivel hipotalámico.

La vía eferente antiinflamatoria tiene dos vías: 1) la humoral a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y 2) la neural a través de las fibras eferentes del nervio vago. La estimulación del nervio vago resulta en la inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias en todos los órganos viscerales, incluyendo aquellos que

pertenecen al sistema reticuloendotelial. Al parecer, el nervio libera acetilcolina, la cual interactúa con el receptor de acetilcolina del macrófago nicotínico, α bungarotoxina sensible que inhibe la liberación de TNF- α , IL-1 e IL-18 (Borovikova, 2000).

El conocimiento del reflejo inflamatorio permite considerar nuevos tratamientos para la desregulación de la respuesta inmunitaria, basados en el aumento o disminución de los componentes de las vías del reflejo aferente, central o eferente. Numerosas enfermedades neurológicas parecen ser producidas por una alteración en el reflejo inflamatorio. Las infecciones clásicas debidas a bacterias, virus convencionales, hongos y parásitos son evidentemente enfermedades inflamatorias. En fecha reciente, los retrovirus y los priones han sido también causa de enfermedades neurológicas. De maneja similar, otros casos de enfermedades sistémicas cuya causa no se conoce, están asociados a procesos inflamatorios, que pueden también lesionar el sistema nervioso, como es el caso de la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. Algunas enfermedades inflamatorias parecen estar limitadas al sistema nervioso, como es el caso de la esclerosis múltiple, la cual afecta el sistema nervioso central, y las neuropatías desmielinizantes, que afectan el sistema nervioso periférico. Aunque por muchos años las células inflamatorias (macrófagos, monocitos, microglia) se han encontrado en la vecindad de las lesiones características de las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Alzheimer), sólo recientemente se ha estudiado la relación entre estas células y la patogénesis de la enfermedad. El hallazgo de la efectividad de tratamientos antiinflamatorios como la aspirina o los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en la enfermedad de Alzheimer, y posiblemente de las estatinas, advierte una relación importante entre la inflamación y estas enfermedades neurodegenerativas.

Es probable que uno de los conceptos más interesantes hoy en día sea la relación entre la inflamación y los eventos trombóticos arteriales y venosos, como son el infarto de miocardio, el infarto arterial cerebral y la trombosis venosa cerebral. En los últimos siete años, Paul M. Ridker y colegas han observado cómo el proceso inflamatorio se lleva a cabo a nivel de una placa inestable arterial y han identificado, a su vez, una serie de biomarcadores que pueden predecir en forma exitosa el riesgo a futuro de un infarto de miocardio y evento isquémico cerebral en personas sanas (Ridker, 1997; Lobby, 1995; Ross, 1999). En el lado arterial, una observación fundamental fue la de que una placa inestable tenía un infiltrado leucocitario con células T y macrófagos localizados principalmente en el sitio donde se rompe la placa. Varias citocinas y metaloproteinasas influyen en su estabilidad y la degradación de la capa fibrosa que protege la placa contra su ruptura. Es bien sabido desde hace varios años que la reducción de los lípidos puede disminuir el proceso inflamatorio a nivel de la placa; sin embargo, en fecha más reciente, ha quedado claro que los inhibidores de la HMG Co-A reductasa (estatinas) pueden actuar más como antiinflamatorios que disminuyendo el colesterol.

En la actualidad se conocen múltiples biomarcadores para las trombosis arteriales y venosas. En las primeras, se encuentra el fibrinógeno, el factor VII, el factor de Von-Willebrand, activador tisular del plasminógeno, lipoproteína a, TNF- α , IL-6, el amiloide A del suero y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). En las trombosis venosas, los biomarcadores son: el factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina, factor VIII y las proteínas C y S. La homocisteína y el dímero D se hallan en ambos tipos de trombosis. La hs-CRP es el marcador más consistente, estandarizado y confiable, y es un factor predictivo de riesgo. La proteína C reactiva es una proteína en fase aguda, producida por el hígado en respuesta a la producción de citocinas (p. ej., IL-6, IL-1 TNF- α) cuando hay daño de tejido, infección o inflamación.

En resumen, las tendencias actuales sugieren que una inflamación leve puede ser crucial en la patogénesis de muchas alteraciones neurológicas comunes. Los biomarcadores para estas inflamaciones requieren de análisis de alta sensibilidad, para que los pacientes puedan estratificarse según el riesgo. Entender el concepto del reflejo inflamatorio puede ayudar a la creación de nuevos tratamientos y métodos de prevención para un rango de enfermedades neurológicas, desde eventos cerebrovasculares, hasta la enfermedad de Alzheimer.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Las enfermedades reumatológicas están caracterizadas por un proceso inflamatorio y daño tisular autoinmunitario que suelen afectar el tejido conectivo, los vasos sanguíneos, las articulaciones y los músculos. De manera típica, estas enfermedades causan un trastorno multisistémico, pero en ocasiones, un órgano en forma aislada puede estar afectado. En EUA, la artritis reumatoide tiene una alta incidencia de hasta 1 en 100 habitantes. Casi por definición, los pacientes con enfermedades reumáticas tienen anomalías inmunitarias. Los problemas autoinmunitarios pueden estar generados por la enfermedad o por los tratamientos que los pacientes reciben. Por lo anterior, estos enfermos son susceptibles a un número importante de infecciones, producidas por una gama importante de microorganismos. A los neurólogos se les recomienda que estén atentos en cuanto a infecciones que puedan presentar estos pacientes. También es recomendable que sean muy cuidadosos en cuanto a la interpretación de pruebas serológicas. Por ejemplo, unos anticuerpos antinucleares (ANA) no son específicos de ninguna enfermedad; son indicativos de un proceso inflamatorio crónico de cualquier tipo. También se recomienda ser prudente con el uso de los esteroides y otros inmunosupresores. Deben analizarse los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y tener un conocimiento claro de los efectos secundarios de estos fármacos.

VASCULITIS DE TIPO IDIOPÁTICO

Las vasculitis son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos con un consecuente daño tisular. La isquemia es el denominador común de este daño. Para la clasificación de las vasculitis se incorporan aspectos clínicos, radiográficos y patológicos. La identificación de una vasculitis es fundamental para la atención, ya que esto lleva a un adecuado tratamiento (Wolf, 1991; Colandrea, 1970; Kannel, 1981; Fisher, 1985).

POLIARTERITIS NODOSA

La poliarteritis nodosa es clásicamente una vasculitis de tipo necrosante, que lesiona vasos de pequeño y mediano calibre a nivel muscular. Clínicamente, la enfermedad afecta el riñón, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso, el gastrointestinal, la piel, el corazón, y el sistema genitourinario. La mitad de los pacientes presenta hipertensión arterial. Los estudios de laboratorio pueden ser indicativos de un proceso inflamatorio sistémico, pero no son diagnósticos de la enfermedad. Este se hace mediante angiografía y anatomopatología. Una polineuropatía, que puede ser la manifestación inicial de la enfermedad, se presenta en 60% de los pacientes. Seis tipos de neuropatías pueden estar presentes, una mononeuritis múltiple, una mononeuropatía múltiple extensa, una polineuropatía, una neuropatía cutánea, una plexopatía braquial, o una radiculopatía. Los cambios a nivel central incluyen: encefalopatías, hemorragia subaracnoidea, convulsiones, eventos cerebrovasculares y neuropatías craneales. Estos hallazgos pueden presentarse hasta en 40% de los pacientes. Todo esto puede ocurrir durante el curso de la enfermedad (Moore y Calabrese, 1994; Lightfoot *et al.*, 1990; Said *et al.*, 1988).

SÍNDROME DE CHURG STRAUSS

El síndrome de Churg Strauss (CS) fue descrito por primera vez en 1951 en un estudio de autopsia realizada a 13 pacientes con asma, eosinofilia, y enfermedad sistémica. El síndrome esta precedido generalmente por un cuadro de rinitis y asma que se hace cada vez más intenso. Este pródrómo puede preceder la vasculitis en 2 a 20 años. Algunos datos clínicos y hematológicos la distinguen de una poliarteritis nodosa. Tempranamente puede presentarse anemia, pérdida de peso, insuficiencia cardiaca, neumonías recurrentes, y diarrea con sangre. El daño pulmonar es característico en el Churg Strauss y raro en la poliarteritis nodosa. También es frecuente la eosinofilia en el CS y raro en la PAN (poliarteritis nodosa). La enfermedad afecta el sistema nervioso periférico y los riñones en 60 a 65 % de los pacientes.

Histológicamente, se afectan los vasos de pequeño y mediano calibre. Aún hay debate sobre criterios diagnós-

tics de la enfermedad, como son los de una vasculitis necrosante, infiltración tisular por eosinófilos, y granulomas extravasculares. Las lesiones fundamentales para el diagnóstico son las de una angiitis y granulomas necrosantes extravasculares, usualmente con infiltrados eosinofílicos. Los hallazgos patológicos de todas maneras son muy similares a los de una PAN. Los hallazgos neurológicos son también muy similares, sin embargo, la presencia de una encefalopatía temprana es más común en el CS que en la PAN, seguramente por el daño de los vasos de pequeño calibre (Lichting *et al.*, 1989). Las manifestaciones neurológicas incluyen fallas en la memoria, confusión, convulsiones, hemorragia subaracnoidea y corea (Sehgal *et al.*, 1995). El trastorno visual es en particular frecuente en esta enfermedad. En algunos estudios, la afección del sistema nervioso periférico puede presentarse en 50 a 75% de los pacientes. La mononeuropatía múltiple es la más frecuente; sin embargo, también puede observarse otro tipo de neuropatías.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Es una de las vasculitis más frecuentes, un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por la inflamación de pequeños vasos y formado especialmente de vénulas. La piel es el órgano más afectado. Hay un grupo importante de vasculitis por hipersensibilidad dentro de las cuales están la enfermedad del suero, la púrpura de Henoch-Schonlein y la vasculitis con crioglobulinemia. Los hallazgos neurológicos son frecuentes en la enfermedad del suero e incluyen encefalopatía, convulsiones, evento cerebrovascular, plexopatía braquial, y neuropatía periférica.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Ésta es una vasculitis necrosante que afecta las vías respiratorias superiores e inferiores, con una vasculitis granulomatosa, además de una glomerulonefritis necrosante. El diagnóstico de la enfermedad se sospecha cuando el paciente presenta tos, hemoptisis y síntomas recurrentes de inflamación de los senos paranasales. Una de las primeras manifestaciones de la enfermedad puede ser alteraciones de los pares craneales. Dentro de las manifestaciones oculares más frecuentes figuran la proptosis e inflamación de las estructuras anteriores del ojo. Este trastorno puede observarse hasta en la mitad de los casos. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) se observan frecuentemente en la granulomatosis de Wegener, mientras que los ANCA periféricos y perinucleares no son específicos de la enfermedad. En esta enfermedad, los síntomas neurológicos se presentan por extensión de los granulomas desde la nasofaringe, afectando los pares craneales, originando compresión del seno cavernoso y diabetes insípida. Se presenta también una vasculitis con alteración del nervio periférico, encefalopatías y eventos cerebrovasculares. La RM de cerebro ha contribuido en forma importante al diagnóstico de la enfermedad, diferenciando entre las lesiones granulomatosas y las infec-

ciones. El estudio patológico aún sigue siendo esencial para el diagnóstico (Nishino *et al.*, 1993).

GRANULOMATOSIS LINFOIDE

La granulomatosis linfoide es una enfermedad rara que afecta los pulmones, la piel y el sistema nervioso. Se pueden afectar los sistemas nerviosos periférico y central. Este último se afecta en 20% de los casos, y el periférico en 40%. El trastorno neurológico es amplio y comprende pérdida de la visión, nistagmo, neuropatía de pares craneales, ataxia, afasia, encefalopatía, y daño de la motoneurona superior.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Dos entidades clínicas parecidas, pero distintas, comprenden las arteritis de células gigantes: la arteritis temporal y la arteritis de Takayasu.

Arteritis temporal

La arteritis temporal es una panarteritis que afecta sobre todo a personas mayores de 50 años de edad. El trastorno neurológico comprende cefaleas, pérdida de la visión, oftalmoplejía y alteración de otros pares craneales. La claudicación de la mandíbula se observa con mucha frecuencia. Aunque tradicionalmente la arteritis temporal es considerada una enfermedad que afecta la circulación extracraneal, hay evidencia clínica y patológica de que altera la circulación posterior. Las encefalopatías y los eventos cerebrovasculares pueden ocurrir al igual que las polineuropatías, aunque no es claro que éstas se deban al proceso inflamatorio vascular. Ya que los pacientes pueden padecer de ceguera, es importante que el médico siempre esté vigilante en estos casos. La arteritis temporal se considera una urgencia neurológica. La biopsia de arteria temporal es fundamental para el diagnóstico, tiene una sensibilidad de 65 a 97%. Por lo general, muestra una inflamación de tipo granulomatosa, que típicamente se encuentra en la capa media de la arteria; sin embargo, también se extiende desde la íntima hacia la adventicia. Se observa un infiltrado no específico de linfocitos, histiocitos, monocitos, células gigantes y ocasionalmente eosinófilos. La circulación posterior también muestra signos de inflamación y estos hallazgos explican los síntomas y signos de fosa posterior. El diagnóstico depende de un alto índice de sospecha cuando se presente un paciente de más de 50 años, con un primer episodio de cefalea o síntomas visuales. El aumento en la velocidad de sedimentación es casi constante, y muy a menudo los resultados de las pruebas de función hepática son anormales. La angiografía de la arteria temporal no es tan útil como se pensaba, pero la arteriografía de otros vasos del organismo es útil si se sospecha una vasculitis sistémica (Weyand y Goronzy, 1995).

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu afecta vasos de gran calibre como el arco aórtico y sus ramificaciones. El proceso inicialmente es de origen inflamatorio y después oclusivo. Aunque al inicio se describió en una mujer asiática, hoy en día es reconocida en todo el mundo. Esta forma de arteritis se le conoce como la enfermedad con ausencia de pulsos. La ausencia de por lo menos un pulso se observa en 98% de los pacientes. También se oyen soplos y se identifica la enfermedad por una disminución del flujo sanguíneo a nivel de las extremidades y vísceras. Las manifestaciones neurológicas ocurren frecuentemente en un estadio tardío de la enfermedad. La hipertensión exagera problemas vasculares a nivel cerebral, y dentro de las manifestaciones neurológicas más frecuente se cuentan el evento cerebrovascular, la isquemia cerebral transitoria y los síncope (Edwards *et al.*, 1989).

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Esta enfermedad que inicialmente se reconoció por la tríada de lesiones oculares y úlceras bucales y genitales de tipo recurrente, hoy en día, se considera una enfermedad sistémica. Muchos órganos muestran vasculitis de pequeños vasos. La tromboflebitis, arteritis y eritema nodoso son frecuentes. El curso de la enfermedad suele ser benigno si no hay alteración del sistema nervioso central. En muchas series se ha observado afección del sistema nervioso en 10 y hasta 50% de los pacientes. Las manifestaciones son las de una meningoencefalitis, anomalías a nivel del tallo encefálico, y cambios focales a nivel del sistema nervioso central. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los datos neurorradiográficos son inespecíficos y el estudio del líquido cefalorraquídeo por lo general muestra signos de inflamación (O'Duffy, 1990).

ANGEÍTIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La angeítis primaria del sistema nervioso central es una enfermedad inflamatoria recurrente que lesiona vasos de pequeño y mediano calibre del cerebro y la médula espinal. Los síntomas y signos están limitados al sistema nervioso central, y característicamente incluyen cefalea, encefalopatía, eventos cerebrovasculares, neuropatías craneales y mielopatías. No se observan síntomas o signos sistémicos de inflamación. Algunas pruebas de laboratorio como la sedimentación globular, los ANA, el factor reumatoide y los complejos inmunitarios pueden ser todas normales.

Los estudios neurodiagnósticos muestran un trastorno parenquimatoso ocasionado por la enfermedad que usualmente corresponde a lesiones isquémicas. Los datos electroencefalográficos pueden ser anormales, sin embargo, no son específicos.

Aunque la angiografía por RM de cerebro puede ser útil, su resolución aún puede no ser suficiente para diagnosticar la enfermedad. Los estudios que más sirven para el diagnóstico son la angiografía cerebral y la biopsia. La angiografía cerebral es la mejor prueba para esta enfermedad, aunque puede ser normal en 10 a 15% de los pacientes en quienes la vasculitis sea de pequeños vasos. Algunos de los hallazgos angiográficos más importantes en esta enfermedad son el adelgazamiento de los vasos, la terminación abrupta de algunos de éstos, y la neovascularización. La biopsia es de suma importancia para completar el diagnóstico. La presencia clínica de cefaleas, encefalopatía y signos focales es fundamental para el diagnóstico (Moore, 1994).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades del tejido conectivo son entidades multisistémicas que se caracterizan por inflamación de las articulaciones, músculos y piel. Aunque el proceso inflamatorio vascular puede estar presente en estas enfermedades, son diferentes de las vasculitis desde el punto de vista clínico. Hay una predisposición genética a estas enfermedades. Los familiares de estos pacientes por lo general tienen anomalías inmunorreguladoras que pueden observarse *in vitro*. Dichas enfermedades son típicamente multisistémicas; sin embargo, un órgano aislado puede ser el blanco de la enfermedad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ésta es una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario que afecta sobre todo a mujeres jóvenes. Son frecuentes alteraciones renal, hematológica, cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, musculoesquelética y de la piel. El curso puede ser leve o fulminante. La presencia de autoanticuerpos es un hallazgo característico en este tipo de pacientes. La anemia, leucopenia, trombocitopenia, y algunas coagulopatías son el resultado de la presencia de anticuerpos. Las principales anomalías neurológicas se describen en el cuadro 15-1.

Hay mecanismos inmunopatológicos que explican las complicaciones neurológicas de la enfermedad (cuadro 15-2).

La enfermedad vascular ocurre por problemas embólicos, coagulopatías, y un proceso degenerativo en la pared vascular. La evidencia histológica de vasculitis

Cuadro 15-1. Manifestaciones neurológicas del lupus

Convulsiones
Encefalopatías
Síntomas psiquiátricos
Alteraciones del movimiento
Neuropatías craneales
Síntomas focales motores o sensitivos
Ataxia
Mielopatías
Neuropatías periféricas

Cuadro 15-2. Mecanismos inmunopatológicos y su relación con la afección del sistema nervioso en caso de lupus

Primarios
Efectos directos mediados inmunitariamente
1. Complejos inmunitarios
2. Autoanticuerpos
Efectos indirectos mediados de manera inmunitaria
1. Vasculopatía
2. Coagulopatía
3. Embolia cardíaca
Secundarios
Infecciones, metabólicos, tóxicos

en esta enfermedad es rara; la causa de la vasculopatía no es clara. El lupus puede producir problemas psiquiátricos, convulsiones, neuropatía periférica y lesión en los pares craneales (West *et al.*, 1999).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Esta es una enfermedad crónica inflamatoria de origen autoinmunitario que se caracteriza por sequedad de los ojos y de la boca, que llevan a una queratoconjuntivitis seca y xerostomía. Es relativamente benigna y se manifiesta por afección de las glándulas lagrimales y salivales, produciendo un infiltrado mononuclear destructivo a nivel de estas glándulas. En ocasiones puede estar afectado el pulmón, los riñones, la piel, la glándula tiroides, el estómago, el hígado y músculos. Hay una asociación importante entre el síndrome de Sjögren y los anticuerpos anti-Ro, aunque los anticuerpos anti-La también están presentes. El diagnóstico de la enfermedad se hace por biopsia del labio, en la cual se demuestra infiltración linfocitaria y también mediante la presencia de anticuerpos circulantes.

Las manifestaciones neurológicas son más de tipo periférico que central. Las neuropatías craneales, y en especial la afección del nervio trigémino puede ocurrir hasta en 40% de los pacientes. También puede observarse una ganglionitis de la raíz dorsal; estos pacientes se presentan con una neuropatía sensitiva y ataxia usualmente asociada a daño autonómico (Oxholm y Asmussen, 1997).

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide se caracteriza por una inflamación erosiva y progresiva de las articulaciones. La activación de una respuesta autoinmunitaria en un huésped genéticamente susceptible, genera los síntomas iniciales de la enfermedad. Hay proliferación de células B policlonales que llevan a una sinovitis de tipo proliferativa.

Las citocinas conducen a la proliferación de las células sinoviales que a su vez destruyen e invaden el cartilago articular. Ya que el daño articular es generalizado, ocurren lesiones neurológicas secundarias, por ejemplo, lesión de la columna cervical que se observa hasta en

25% de los pacientes. Como grave se considera la destrucción del ligamento transversero, que lleva a un desplazamiento anterior del cráneo y el atlas. La anterior condición puede llevar a una mielopatía cervical en estos paciente y se debe estar muy cuidadoso en cuanto al diagnóstico temprano. Pueden observarse neuropatías por compresión del tejido inflamatorio y por la presencia de nódulos subcutáneos. Otro mecanismo fisiopatológico es la isquemia a nivel del nervio periférico. La afección del sistema nervioso central es más rara y se presenta por vasculitis en un porcentaje pequeño de pacientes (Hietaharju *et al.*, 1993).

ESCLEROSIS PROGRESIVA DE TIPO SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

El trastorno neurológico en esta enfermedad es bastante bajo; en una serie grande, las manifestaciones neurológicas ocurrieron en menos de 1% de los pacientes. Cuando estas complicaciones se presentan hay como consecuencia de la hipertensión arterial, uremia, o insuficiencia pulmonar. Rara vez se observa una vasculitis y, en estos casos, podría alterarse el sistema nervioso central (Hietaharju *et al.*, 1993).

PAUTAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE UNA COMPLICACIÓN NEUROLÓGICA EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

Cuando un paciente no tiene el diagnóstico de base y se presenta con una polineuropatía, convulsiones o encefalopatía, las primeras consideraciones serán: ¿se trata de un lupus eritematoso sistémico, de una poliarteritis nodosa o de un síndrome de Sjögren?

Cuando un trastorno neurológico se observa en un paciente en quien se sospecha una vasculitis o una enfermedad del tejido conectivo, el clínico debe utilizar herramientas clínicas y de laboratorio para hacer el diagnóstico. Por lo general, algunos datos clínicos sugieren una determinada enfermedad, por ejemplo, hay que pensar en una granulomatosis de Wegener cuando observe en un paciente hemoptisis, neuropatía craneal, y una mononeuritis múltiple. Debe sospecharse lupus eritematoso sistémico si el paciente presenta un exantema en mariposa, una encefalopatía, dolor pleurítico y proteinuria. Un estudio histopatológico podría confirmar cualquiera de las anteriores enfermedades.

Algunos síntomas son congruentes con varias enfermedades (p. ej., fiebre, malestar general, hiperazoemia, y convulsiones). Los hallazgos anteriores podrían estar presentes en un lupus, en una poliarteritis, o en una infección crónica. Los ANA podrían estar incrementados en estas tres enfermedades y no serían específicos de ninguna. Una angiografía ayuda en el diagnóstico de una poliarteritis nodosa y en menor grado en un lupus o en una infección. El estudio del líquido cefalorraquídeo puede revelar la presencia o no de inflamación. Las bandas oli-

goclonales están presentes en 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico en quienes haya trastorno neuropsiquiátrico y en el síndrome de Sjögren. El diagnóstico de estas enfermedades es más fácil si hay cifras altas de antiDna, anti-SM, anti-Ro, anti-La o ANCA.

Es importante hacer notar que, debido a que muchos de estos pacientes se encuentran inmunosuprimidos por la enfermedad o por los tratamientos recibidos, las infecciones deberán tenerse en cuenta. La meningitis por hongos debe sospecharse y generalmente no se diagnostica a tiempo. En ocasiones, hay necesidad de realizar punciones lumbares en forma repetida e incluso una biopsia de cerebro. Otros tratamientos que pueden producir efectos secundarios importantes son los esteroides; éstos pueden llevar a cuadros psicóticos, cambios en la visión, miopatías, y problemas de memoria. Algunos antihipertensivos pueden generar cefalea y cambios cognitivos (Valente y Conn, 1994).

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE PROBLEMAS NEFROLÓGICOS

En EUA, más de 100 000 personas en cualquier momento de la vida están recibiendo tratamiento por un problema renal de tipo terminal. El 80% está en diálisis, unos pocos son tratados en forma conservadora, y el resto reciben trasplante.

Principios generales. Los cambios mentales son los síntomas más tempranos y más vistos en caso de insuficiencia renal o en un paciente bajo tratamiento por esta última. El neurólogo deberá indagar sobre fallas en la memoria, el lenguaje, el comportamiento o las capacidades intelectuales. Debe establecerse el tiempo en el cual se han producido los cambios, esto es importante. Por ejemplo, la encefalopatía por diálisis tiende a fluctuar al inicio, después, ésta progresa lentamente y mejora con un tratamiento adecuado. Un evento cerebrovascular, una isquemia cerebral transitoria y un cuadro convulsivo son de instauración inmediata, pero se resuelven rápidamente. La prueba tipo minimal es de gran utilidad para establecer el déficit y cuantificar la disfunción neurológica, siendo también importante para realizar un seguimiento.

Procedimientos. Los procedimientos a realizar dependen de los antecedentes del paciente y de su exploración física. El electroencefalograma es útil en la evaluación de una encefalopatía urémica, en los resultados de una diálisis, en la evaluación de una crisis convulsiva y para el diagnóstico de una encefalopatía por diálisis. Puede ser útil en la unidad de cuidados intensivos donde un diagnóstico clínico es difícil y una encefalopatía metabólica puede ser el resultado de una sepsis o toxicidad por fármacos más que un deterioro renal. Algunos estudios cuantitativos, como un análisis de frecuencia y unos potenciales evocados auditivos de latencia media, sirven para evaluar la utilidad de la diálisis. Las imágenes diagnósticas (TAC cerebral o la resonancia magnética de

cerebro) son importantes para el diagnóstico de hematomas subdurales, abscesos o neoplasias.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las anomalías neuromusculares asociadas a insuficiencia renal aguda son poco comunes y generalmente están confinadas a debilidad muscular producida por cambios en el metabolismo del agua y los electrolitos. En la insuficiencia renal crónica, estos problemas neuromusculares sí son frecuentes.

En la elaboración de la historia clínica, el neurólogo debe indagar sobre debilidad muscular, fatiga, calambres, la presencia o ausencia de sudoración, problema de esfínteres, y dificultad para incorporarse o deambular. También debe preguntarse a los pacientes de sexo masculino si hay disfunción eréctil. Los síntomas sensitivos correspondientes a una neuropatía no son solamente los característicos (como adormecimiento de las extremidades u hormigueo), sino los de una sensación de banda apretada en el tobillo. También se observa frecuentemente una sensación en la planta de los pies, cómo si el paciente usara medias apretadas y rara vez se queja de sensación de dolor o quemadura. El síndrome de piernas inquietas también puede observarse. Ésta es una sensación molesta en las piernas, difícil de describir y que se alivia con el movimiento. Los pacientes que han estado en diálisis durante periodos prolongados presentan cuadros de hipotensión ortostática por fluctuación en los volúmenes de líquido.

Los estudios neurofisiológicos son importantes en la evaluación de un paciente con insuficiencia renal. Ayudan a confirmar una neuropatía y tienen utilidad en el seguimiento de la misma. De igual modo, es un procedimiento útil en el diagnóstico de las mononeuropatías y neuropatías compresivas como el síndrome del túnel carpiano.

La biopsia de nervio puede ser importante en casos limitados, cuando el estudio clínico y los estudios neurofisiológicos no permitan llegar a un diagnóstico. Esto ocurre en las miopatías primarias. Cuando hay necesidad de realizar una biopsia de nervio, es recomendable realizarla con toda la técnica, incluyendo piel, músculo y tejido subcutáneo, para el posible diagnóstico de una vasculitis.

COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La insuficiencia renal puede dividirse en prerrenal (falla circulatoria), posrenal (lesiones obstructivas) y la renal (producida por una lesión directa sobre el riñón). Por lo menos 40% de las insuficiencias renales ocurren como complicación de un problema médico agudo. Muchas son el resultado de isquemia al riñón por hipotensión o

por isquemia relacionada con problema a nivel aórtico. Algunas sustancias nefrotóxicas, como los aminoglucósidos o los medios de contraste, pueden llevar a deterioro renal. También la liberación masiva de mioglobina hacia la circulación, como en los casos de una isquemia a nivel muscular, el alcoholismo o el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome de hipertermia maligna, pueden causar insuficiencia renal. La hemólisis masiva y algunas complicaciones del embarazo pueden originar necrosis tubular.

Hay pocos síntomas y signos que diferencian una encefalopatía urémica de otras encefalopatías de tipo metabólico. Dos cuadros hacen pensar en una encefalopatía urémica, una vez descartada la presencia de un agente exógeno: 1) una encefalopatía con hiperventilación producida por una acidosis metabólica, y 2) excitabilidad que incluye crisis convulsivas o mioclonías muy intensas. Como en otras encefalopatías metabólicas, los síntomas iniciales son los de letargia, irritabilidad, problemas de atención y concentración, desorientación, trastornos del lenguaje y trastornos del sueño. Pueden presentarse cuadros de agitación y confusión. Se pueden observar euforia, depresión o estupor catatónico. En la fase oligúrica de la uremia, el paciente tal vez tenga crisis convulsivas, que pueden ser focales aunque no originadas de un foco especial a no ser que haya una lesión estructural. Las crisis mioclónicas son frecuentes; además pueden observarse cuadros de tetania. Algunos signos motores de tipo focal, pueden ser cambiantes y mejorar con la hemodiálisis. Por lo general, no hay alteración de pares craneales. El EEG muestra muy a menudo enlentecimiento y en 25% de los niños con insuficiencia renal aguda se presentan descargas epileptiformes.

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes con una encefalopatía urémica es la encefalopatía hipertensiva. Ésta cursa frecuentemente con papiledema, el cual es raro en una encefalopatía urémica. El aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es más común en la encefalopatía hipertensiva que en la urémica. Otras causas de encefalopatía asociada a acidosis metabólica son la reacción a tóxicos como el metanol, el etilglicol, los salicilatos, y el paraldehído. La penicilina también puede producir encefalopatía con convulsiones e insuficiencia renal aguda. Las indicaciones absolutas de una diálisis son afeción del sistema nervioso, hipertensión arterial de tipo resistente, retención de líquidos, la acidosis intensa, y pericarditis urémica. Ocasionalmente, hay necesidad de tratar al paciente con anticonvulsivos; la fenitoína tiene varias ventajas: es fácil de administrar por vía parenteral o enteral y puede suministrarse una dosis de carga. Algunas toxinas urémicas desplazan la fenitoína de las proteínas plasmáticas; la medición de los niveles de fenitoína se facilita midiendo los valores libres del fármaco.

ENCEFALOPATÍA URÉMICA CRÓNICA

Los primeros síntomas de una uremia incluyen letargia, enlentecimiento del pensamiento, malestar general, tras-

tornos del sueño, cefalea y una disminución de la libido. Dentro de los cambios de personalidad son frecuentes la apatía, el afecto plano, la depresión y la irritabilidad. También se observa inquietud, problemas en la concentración y fallas en la atención y la memoria. A veces, los pacientes pueden tener delirio. Las convulsiones son ocasionales y se observan en algunos cuadros de uremia. Si el problema metabólico no explica la causa de las convulsiones, debe pensarse en un evento cerebrovascular, en neoplasias cerebrales o abscesos, en una encefalopatía por diálisis, o en alguna reacción medicamentosa. Los síntomas focales en una encefalopatía urémica son raros y deben hacer pensar en una lesión estructural. Algunas alteraciones en el movimiento como temblor postural, asterixis o mioclonías multifocales no son inusuales en caso de uremia. Un EEG de rutina muestra actividad lenta intermitente que es más frecuente en las regiones anteriores (figura 15-1). Las ondas trifásicas o la actividad δ intermitente son hallazgos comunes de una uremia avanzada, que justifican la admisión del paciente a un centro hospitalario (Bolton *et al.*, 1990).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA DIÁLISIS

Encefalopatía progresiva por diálisis

La encefalopatía progresiva por diálisis se ha descrito en pacientes que se han sometido a este procedimiento durante un periodo prolongado. Esta complicación ha

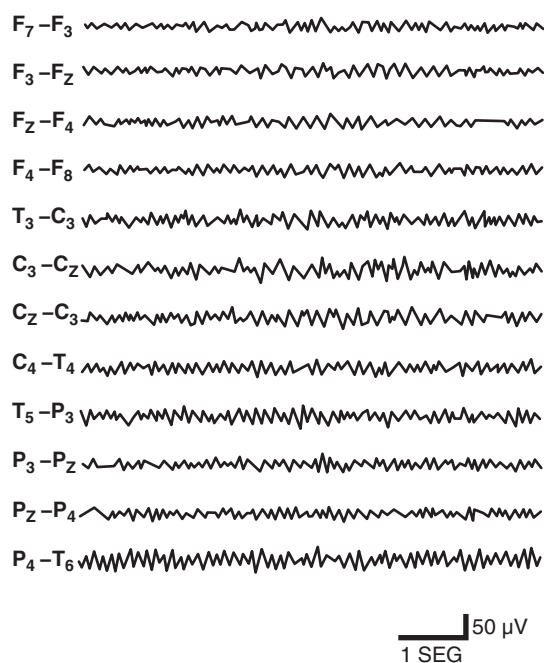


Figura 15-1. EEG de un paciente de 63 años de edad con una historia de una insuficiencia renal crónica. Observe una actividad lenta intermitente anterior y media de 4 a 5 Hz.

sido atribuida a la toxicidad del cerebro con aluminio. Las manifestaciones más frecuentes son: 1) problemas del lenguaje y el habla como puede ser una afasia no fluida o una disartria; 2) fenómenos motores involuntarios (mioclonías, temblor, asterixis y convulsiones); 3) alteraciones en la marcha (ataxia o apraxia, marcha con aumento del polígono de sustentación o marcha en pequeños pasos); 4) un deterioro mental que puede ir hasta una demencia. Inicialmente, los síntomas fluctúan y, más avanzada la enfermedad, éstos se tornan más progresivos. El diagnóstico diferencial se hace con una encefalopatía urémica, con intoxicación medicamentosa, con hematomas subdurales, con problemas degenerativos y con la enfermedad de Creutzfeldt Jakob. El electroencefalograma puede ayudar en el diagnóstico, característicamente se observan ondas trifásicas o actividad irregular de puntas y ondas lentas. A diferencia de la uremia, esta entidad no mejora aumentando la frecuencia de diálisis. Los pacientes durante la fase inicial de la encefalopatía por diálisis responden a las benzodiazepinas con una pronta recuperación que suele ser de tipo transitorio o temporal (Alfrey *et al.*, 1976).

Hematoma subdural

Los hematomas subdurales por alteraciones intrínsecas de la coagulación producidas por la uremia y la anticoagulación iatrogénica, ocurren en 3% de los pacientes sometidos a diálisis. Puede haber o no traumatismo, y diferentes grupos de edad pueden estar afectados. Las manifestaciones más comunes son alteraciones en la marcha (puede observarse una marcha atáxica, o apraxia para la marcha, o una hemiparesia). Los síntomas pueden fluctuar mucho.

Síndrome de desequilibrio por diálisis

Este síndrome se presenta sobre todo en el paciente con una insuficiencia renal crónica a quien recientemente se le ha iniciado hemodiálisis. La enfermedad se genera por cambios osmóticos que hacen que el agua penetre a la célula cerebral, principalmente a células de la corteza cerebral, produciendo edema. Está asociada a una acidosis metabólica en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Los síntomas se caracterizan por cefalea, anorexia, náuseas, vómito, mareo, visión borrosa y calambres musculares en los casos más leves. Los pacientes más afectados pueden presentar mioclonías, temblor, convulsiones, y coma. El EEG muestra entecimiento del registro. La incidencia de este síndrome es más alta en niños, en pacientes hipertensos, y en aquellos enfermos con una lesión cerebral preexistente como un evento cerebrovascular o un traumatismo. Esta entidad debe diferenciarse de una encefalopatía progresiva por diálisis, de un proceso demencial, o de un evento cerebrovascular. El síndrome de desequilibrio por diálisis puede prevenirse utilizando hemofiltración, en lugar de diálisis o disminuyendo la velocidad de la hemodiálisis o recurrir a la diálisis peritoneal. De manera alterna, la osmolaridad del dialisado puede aumentarse mediante la adición de manitol, glic-

rol o glucosa. Se ha recomendado la sustitución de bicarbonato por acetato, en el dialisado.

Cefalea por diálisis

La cefalea por diálisis se presenta en 60% de los pacientes en hemodiálisis, este dolor empieza a unas cuantas horas después de iniciada la diálisis y usualmente es pulsátil, bifrontal, o generalizada, con frecuencia asociada a náuseas y vómito. El tratamiento con medicación antimigrañosa a menudo es de utilidad.

Otras complicaciones

Aunque la deficiencia vitamínica en pacientes sometidos a hemodiálisis es poco frecuente hoy en día, si se tiene en cuenta que usualmente se suministra un suplemento de vitaminas solubles en agua para reemplazar las vitaminas que pierde el organismo sometido a diálisis, es prudente estar alerta en cuanto a la pérdida de tiamina que puede producir encefalopatía de Wernicke o una polineuropatía, y a la deficiencia de biotina que puede producir neuropatía sin o con encefalopatía que se caracteriza por mioclonías, asterexis, sacudidas y amnesia.

Complicaciones neurológicas del trasplante renal

La presencia de un linfoma primario del sistema nervioso central y las infecciones oportunistas del cerebro y las meninges, hoy en día, son menos frecuentes que antes del advenimiento de la ciclosporina A. En la actualidad, este inmunosupresor es el más utilizado en pacientes que reciben trasplante; sin embargo, tiene algunos efectos secundarios, como son el temblor postural en 22% de los casos, las convulsiones en 5% generalmente asociadas a déficit de magnesio y con menos frecuencia el temblor intencional de tipo cerebeloso o la ataxia, o los pies quemantes, mioclonías, alucinaciones, encefalopatía, polineuropatía y una disfunción a nivel del cordón espinal (rara) (Fassbinder *et al.*, 1987).

Eventos cerebrovasculares

Los pacientes urémicos tienen más probabilidades de presentar un evento cerebrovascular que la población general. Mientras estén en diálisis, hay un alto riesgo de una hemorragia cerebral. Después de un trasplante es más alta la posibilidad de que se manifieste un evento cerebrovascular isquémico. Los factores de riesgo más frecuentes son los de una diabetes mellitus, hipertensión arterial o una policitemia secundaria. Las hemorragias cerebrales se suceden en los mismos sitios que se producen en pacientes con HTA (hipertensión arterial). Una hemorragia subaracnoidea también puede presentarse.

Neuropatía periférica

Durante la fase inicial de una insuficiencia renal crónica, en la cual se está proporcionando tratamiento conserva-

dor, la polineuropatía urémica por lo general no es tan evidente y sólo se observan cambios en los estudios electrofisiológicos o cambios muy leves de tipo clínico. Es únicamente en los estadios tardíos de la enfermedad cuando la depuración de creatinina está más afectada, originando una polineuropatía. En esta etapa de la enfermedad, cerca de 60% de los pacientes la presentan. Los síntomas iniciales más comunes son los de un síndrome de piernas inquietas, calambres, adormecimiento y sensación de hormigueo. Estos síntomas pueden estar producidos por una disfunción transitoria a nivel de la membrana neuronal. El síntoma más frecuente y diagnóstico de este tipo de neuropatía es la disminución de la sensibilidad vibratoria y la ausencia de reflejos aquilianos. Rara vez, la neuropatía es tan grave como para producir atrofia, debilidad, trastornos en la marcha o cambios sensitivos significativos. En ocasiones, la neuropatía puede avanzar con rapidez en un periodo de semanas y es usualmente de predominio motor. En la polineuropatía urémica puede observarse degeneración axonal de las fibras motoras y sensitivas; también puede haber desmielinización segmentaria secundaria. Las velocidades de conducción pueden estar moderadamente disminuidas y las latencias distales prolongadas. Las latencias de las ondas H y F pueden estar prolongadas (Locke *et al.*, 1961).

Mononeuropatía urémica

La mononeuropatía urémica puede manifestarse durante una hemodiálisis crónica por presencia de toxinas urémicas que afectan los nervios susceptibles de compresión o isquemia. Por ejemplo, el síndrome del túnel carpiano puede presentarse en 31% de los pacientes que estén en periodos prolongados de hemodiálisis. Los síntomas de un síndrome del túnel carpiano son más intensos durante la hemodiálisis. También puede observarse una mononeuropatía en pacientes con fistulas. La afección al VIII par craneal es frecuente en pacientes en insuficiencia renal crónica.

Manifestaciones neurológicas de problemas electrolíticos

Las manifestaciones neurológicas por cambios a nivel electrolítico pueden ir desde calambres hasta un estado de coma. Entre las más frecuentes figuran la cefalea, la depresión, la debilidad, las convulsiones y los estados de tetania. Aunque el tratamiento de estos cambios debe hacerse para corregir los síntomas e inclusive salvar vidas, en algunos casos debe ser cuidadoso y no hacerse de manera rápida para prevenir problemas neurológicos graves.

Osmolaridad y tonicidad

La osmolaridad normal oscila entre 275 a 295 mOsm/kg y puede medirse directamente o a través de una fórmula que mide la osmolaridad sérica en mOsm/L:

$$2 (\text{Na}^+ \text{ mEq/L}) + \text{glucosa (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dL)}/2.8$$

A la osmolaridad efectiva se le denomina tonicidad e indica el efecto del aumento de osmoles extracelulares para sacar agua de las células mediante ósmosis. Si la hiperosmolaridad se debe a hipernatremia, las células inicialmente se contraen mientras los mecanismos adaptativos logran que la célula se recupere. De manera similar, en un diabético con hiperglucemia, la célula se deshidrata y se origina un síndrome hipertónico. En contraste, la hiperazoemia con un aumento del BUN puede producir hiperosmolaridad pero no hipertonicidad, porque la alta permeabilidad de urea facilita el movimiento de solutos hacia la célula previniendo la salida de agua de la célula por ósmosis. La diferencia entre una hiperglucemia (la glucosa no puede entrar a la célula) e hiperazoemia se ve en la concentración de Na^+ en el suero. El agua que sale de la célula en los pacientes con hiperglucemia, baja los niveles de Na^+ , mientras el Na^+ no se altera por aumento del BUN. La adición de osmoles, como el manitol y la glucosa, causan hiperosmolaridad, hipertonicidad, pérdida de agua intracelular e hiponatremia. Por otra parte, algunos alcoholes como el etanol, el etilenglicol, el isopropil glicol y el metanol actúan más como los casos de hiperazoemia, produciendo hiperosmolaridad, pero no hipertonicidad o hiponatremia.

Hipernatremia

La hipernatremia se define como un sodio sérico de más de 145 mEq/L. En todos los tejidos, la hipernatremia lleva a pérdida de agua del espacio intracelular con la consecuente contracción de la célula. El sistema nervioso es único en la capacidad de generar solutos (osmoles idiogénicos) como la glutamina, la taurina y urea para minimizar la contracción de la célula nerviosa. Este proceso puede durar de uno a dos días. Cuando la hipernatremia es tan severa, como 160 mEq/L, estos mecanismos fallan y el paciente entra en una encefalopatía. Cuando ocurre una hipernatremia, la hormona antidiurética (HAD) se libera y aumenta la sed, se retiene agua a nivel renal y, como consecuencia, se produce la normalidad del Na^+ . Por ende, la hipernatremia se debe a un defecto en los mecanismos de la sed, imposibilidad para acceder al agua, un inadecuado mecanismo para la liberación de HAD, la pérdida de líquidos hipotónicos o la retención de Na^+ .

La hiperglucemia por lo general se debe a una diabetes mellitus causada por una inadecuada producción de insulina o resistencia a la misma. En pacientes neurológicos, esta situación es precipitada por estrés, por infecciones, o por el uso de esteroides. La retención de azoados es ocasionada por una insuficiencia renal o una inadecuada perfusión de los riñones (insuficiencia prerrenal). Algunos agentes hiperosmolares, como el manitol o el glicerol, a menudo se utilizan en pacientes neurológicos, y pueden llevar a hiperosmolaridad.

La hiperosmolaridad suelen llevar a una encefalopatía generalizada sin signos de focalización; sin embargo, algunas lesiones focales previas (p. ej., eventos cerebrovasculares, lesiones de esclerosis múltiple, o neoplasias) pueden hacerse sintomáticas durante un estrés metabó-

lico como puede ser un estado hiperosmolar. El pronóstico general de un estado hiperosmolar es bueno, pero el resultado final depende del origen. Por una causa no determinada, una hiperosmolaridad aislada, particularmente como la observada en hiperglucemia, puede llevar a crisis parciales continuas. Las convulsiones mejoran corrigiendo la hiperglucemia.

Desde el punto de vista clínico, la hipernatremia puede producir confusión, estupor y coma. Cuando el Na^+ sérico excede 160 mEq/L, únicamente 11% de los pacientes está alerta. La agitación puede observarse en estos pacientes, pueden haber convulsiones y el enfermo puede inclusive entrar en un estado de mal epiléptico. En ocasiones, quizá se observe temblor, movimientos coreicos y hasta mioclonías. Los eventos cerebrovasculares como hemorragias subaracnoideas, hemorragias cerebrales, trombosis venosas con infartos cerebrales pueden presentarse. Muchos de las hemorragias se han atribuidos a una baja brusca de la presión intracraneal asociada a la hipernatremia.

El tratamiento de la hiperosmolaridad requiere del cálculo de la pérdida aparente de agua.

1. Calcular el agua total del cuerpo: peso en kg x 0.6 = agua total del cuerpo (ATC).
2. Estimar el total de soluto en el cuerpo: soluto total del cuerpo (STC): ATC x 140 mEq = (STC).
3. Calcular la cantidad de agua del paciente: STC/sodio sérico del paciente = agua del paciente (AP).
4. Calcular el déficit de agua del paciente: ATC - AP = déficit de agua del paciente (DAP).
5. Fuera de la corrección del déficit, estimar las pérdidas por orina (diuresis osmótica o diabetes insípida) o por fiebre. Hay necesidad de reemplazar estas pérdidas.

Se debe ser cuidadoso con el reemplazo de la pérdida de agua, de tal manera que el sodio no baje a más de 2 mEq/L/h. Se debe usar solución glucosada al 5% en agua. En el paciente hipotenso o con depleción de volumen se debe usar inicialmente solución salina para corregir la presión arterial. En pacientes con insuficiencia renal posiblemente se requiere de diálisis. Se debe administrar insulina con glucometrías frecuentes, si hay hiperglucemia. La insulina intramuscular o subcutánea puede absorberse en forma impredecible sobre todo en pacientes hipovolémicos, básicamente por la inadecuada perfusión tisular. El uso de insulina de acción rápida por vía intravenosa mediante venoclisis de 0.1 unidades/kg, seguida de la aplicación continua de insulina a una dosis de 0.05 unidades/kg/h, es usualmente suficiente para reducir los niveles de glucosa en forma adecuada y segura; sin embargo, la corrección de una hiperglucemia en una diabetes mellitus tipo II debe hacerse mediante la expansión de volumen que lleve a la salida de glucosa por la orina. La corrección rápida de los niveles altos de glucosa debe evitarse.

La diabetes insípida es identificada como una hipernatremia (osmolaridad mayor de 292) con concentración submáxima de la orina en forma simultánea. Una dosis subcutánea de vasopresina y unos niveles séricos de la

hormona antidiurética (HAD) pueden diferenciar una diabetes insípida de tipo nefrogénica de una central. La restricción de sal y hasta el uso de una tiazida pueden ayudar en una diabetes insípida de tipo nefrogénica.

Hiponatremia

Una hiponatremia se define como un Na^+ en suero menor de 135 mEq/L. Puede ser asintomática con cifras de Na^+ menores de 125, dependiendo de su duración. La hipotonicidad siempre está asociada a hiponatremia, pero una hiponatremia puede ser isotónica (p. ej., hiperlipidemia o hiperproteinemia), hipertónica (p. ej., hiperglucemia, administración de manitol) o hipotónica (alteración en la excreción de agua libre en casos de bajo débito cardiaco o en un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o en los casos de una ingesta de agua libre en grandes volúmenes como en los casos de origen psicógeno).

El pronóstico de una hiponatremia depende de la velocidad y la cantidad en la cual desciende el Na^+ . En los casos de una hiponatremia aguda (unas pocas horas o menos), pueden presentarse convulsiones, edema cerebral e incluso peligrar la vida del paciente con unos niveles de sodio de 125, mientras que un enfermo puede tolerar muy bien un Na^+ de 110 si éste desciende a lo largo de días. La corrección rápida de una hiponatremia aguda puede ser de beneficio, en tanto que la corrección rápida de una hiponatremia crónica puede ser peligrosa. La célula nerviosa inicialmente se inflama en los estados hipotónicos, pero después compensa la hiponatremia crónica perdiendo solutos hacia el espacio extracelular y agua para recuperar el volumen normal de la célula. Si el sodio sérico asciende rápidamente después de que la célula recupera el volumen normal, las células cerebrales pueden en forma ligera colapsarse, produciendo una desmielinización osmótica (llamada una mielinolisis pónica).

La causa de una hiponatremia hipotónica se determina mejor dividiendo todas las posibilidades en tres categorías fundamentalmente, basándose en el estimado clínico del líquido del espacio extracelular. La presión arterial y frecuencia cardiaca con mediciones ortostáticas, la presión venosa central (distensión venosa del cuello) y la presencia o ausencia de edema, permiten clasificar a todos los pacientes con hiponatremia hipotónica en tres categorías: 1) hipovolémica (volumen sanguíneo efectivo reducido, con hipotensión, taquicardia e intolerancia ortostática) 2) hipervolémica (estado edematoso) y 3) isovolémica (retención de agua libre) (cuadro 15-3).

El diagnóstico se hace al medir el Na^+ sérico, seguida por una evaluación del volumen del espacio extracelular. Los diagnósticos más importantes en cada categoría son: hiponatremia hipovolémica (pérdida gastrointestinal de Na^+ , hemorragia, pérdida renal de sal, incluyendo el síndrome cerebral de pérdida de sal, exceso de diuréticos e insuficiencia suprarrenal), hiponatremia hipervolémica (insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia hepática con ascitis, síndrome nefrótico) y la hiponatremia isovolémica (síndrome inapropiado de hormona antidiurética, ingesta abundante de agua de origen psicógeno, hipotiroidismo y un reajuste del osmostato).

Cuadro 15-3. Causas de la hiponatremia

I. Hipertónica
a. Manitol
b. Glicerol
c. Glucosa (hiperglucemia)
II. Isotónica (seudohiponatremia)
a. Aumento de lípidos séricos
b. Aumento de proteínas (como en el mieloma)
III. Hipotónica
a. Hipervolémica (estados edematosos)
i. Insuficiencia cardiaca
ii. Cirrosis
iii. Síndrome nefrótico
iv. Insuficiencia renal
b. Hipovolémica
i. Tratamiento con diuréticos
ii. Nefropatía perdedora de sal
iii. Pérdida de sal de origen cerebral
iv. Bicarbonaturia, glucosuria, cetonuria
v. Deficiencia de mineralocorticoides
1. Autoinmunitaria
2. Hemorragia suprarrenal
3. Infección (TBC [tuberculosis], hongos, citomegalovirus)
4. Deficiencia de enzimas suprarrenales (hiperplasia congénita suprarrenal)
5. Adrenoleucodistrofia
vi. Pérdidas gastrointestinales de Na^+ (vómito y diarrea)
vii. Pérdida de sodio por un tercer espacio (obstrucción intestinal, pancreatitis, traumatismo muscular, quemaduras)
viii. Pérdida de dulce (ejercicio de enduro)
c. Isovolumémica
i. Síndrome inapropiado de hormona antidiurética (tumores pulmonares, otras neoplasias sistémicas, tumores cerebrales, problemas inflamatorios cerebrales, neuropatías periféricas (como el síndrome Guillain-Barré), fármacos (como la carbamazepina, tricíclicos, fenotiazinas), infecciones (como la TBC, VIH [síndrome de inmunodeficiencia adquirida], aspergilosis)
ii. Deficiencia de glucocorticoides
iii. Hipotiroidismo
iv. Disminución en la excreción de solutos urinarios (baja ingesta de proteínas, ingesta de cerveza)

El tratamiento depende del tipo de hiponatremia. En la hiponatremia hipertónica, se trata el problema de base (p. ej., hiperglucemia, la administración de manitol) y se reemplaza únicamente un estimado de la pérdida de sal. Los problemas pseudohiponatremicos (p. ej., hiperlipidemia, hiperproteinemia) no requieren de tratamiento osmótico y, entre otras cosas, puede ser peligroso el restringir los líquidos en estos pacientes. En la hiponatremia hipovolémica hipotónica, el volumen es reemplazado con solución salina isotónica; los problemas renales, gastroenterológicos y suprarrenales se tratan y, en el caso de pérdida de sal por problemas cerebrales (hemorragia subaracnoidea e intracerebral), debe diagnosticarse y tratarse cada trastorno. En la hiponatremia hipotónica hipervolémica, la restricción de agua libre es necesaria mientras se trata el problema del edema (insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia hepática y síndrome nefrótico); en la hiponatremia isotónica hipovolémica se considera la cronicidad del síndrome. En la hiponatremia isovolémica crónica de desarrollo lento se requiere la res-

tricción de agua. Si ésta falla puede usarse demeclociclina como antagonista de la hormona antidiurética. En los casos agudos (menos de 48 h) de un desarrollo rápido de una hiponatremia isovolémica se usa solución salina al 3% (que contenga 513 mEq/L de Na^+). Esta solución contiene aproximadamente 0.5 mEq Na^+ /mL y, como el agua corporal es aproximadamente el 50% del peso, una venoclisis de solución salina al 3% en una cantidad de 1 a 2 mL/kg incrementa el Na^+ en 1 a 2 mEq/L. En un paciente gravemente hiponatémico, el aumento de Na^+ en 4 a 6 mEq/L puede ser de ayuda inmediata; sin embargo, el Na^+ no debe incrementarse a lo normal. La corrección del Na^+ debe bajarse a menos 10 mEq/L/24 h, esto es seguido por la restricción de agua libre (Ayus *et al.*, 1987).

Algunos pacientes con SIHA (síndrome inadecuado de hormona antidiurética) pueden hacerse hiponatémicos con la administración de solución salina, debido a que el agua es retenida y la sal liberada. Esta respuesta puede predecirse si el $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ urinario es mayor al Na^+ en el suero. En estos casos, el uso de furosemida puede ser de utilidad (Burn y Bates, 1998).

Desde el punto de vista clínico, la hiponatremia puede producir somnolencia, estupor, coma, delirio, confusión o convulsiones. También se han descrito calambres, debilidad, fatiga, disminución del gusto, cefalea, temblor, náuseas y vómito. En ocasiones, puede producirse una hemiparesia reversible sin una lesión estructural. En pacientes con un cuadro de meningitis asociado a hiponatremia debe pensarse en meningitis tuberculosa.

Hipopotasemia

La hipopotasemia se define como un potasio sérico inferior a 3.5 mEq/L. El potasio puede estar bajo por una distribución anormal entre el espacio intracelular y el extracelular o por una causa de excesiva pérdida de potasio (renal o extrarrenal). La hipopotasemia por una excesiva captación celular de K^+ puede deberse a insulina, catecolaminas, (agonista β_2 -adrenérgico), parálisis periódica hipopotasémica, alcalosis e hipotermia. La pérdida extrarrenal de potasio (potasio urinario menor de 20 mEq/día) puede deberse a hiperreninemia, hiperaldosteronismo, acidosis tubular renal, uso de diuréticos e hipomagnesemia. El vómito puede causar una alcalosis metabólica, produciendo pérdida renal de potasio.

Una hipopotasemia (sérica menor de 1.5 mEq/L) puede amenazar la vida del paciente originando arritmia cardíaca y debilidad muscular intensa o parálisis.

El diagnóstico se hace mediante la medición de K^+ sérico. La medición de K^+ urinario puede ayudar a determinar si la pérdida de potasio es renal o extrarrenal, pero debe tenerse en cuenta que tal medición es válida si hay una dieta normal de Na^+ y un sodio urinario normal, ya que una restricción de Na^+ puede resultar en un enmascaramiento de pérdida renal de potasio. La medición del Na^+ sérico, de bicarbonato, de presión arterial, de los niveles de renina, de la concentración de aldosterona plasmática y del cloruro urinario también pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la causa de la hipopotasemia. El tratamiento de ésta depende de la causa. Se debe

corregir el balance de potasio en lo posible (p. ej., reducir los agonistas β_2 -adrenérgicos). La restricción de sodio en la dieta (menos de 80 mEq/día) disminuye las pérdidas de potasio renal. El KCl se usa para suplir las dietas altas en K^+ en una hipopotasemia persistente (30 a 50 mEq/día). Para hipopotasemias graves (menos de 3.0 mEq/L), principalmente asociadas a arritmias cardíacas y/o debilidad muscular intensa, se puede administrar KCl intravenoso con monitoreo cardíaco continuo. Muchos hospitales restringen las administraciones de K^+ en más de 20 mEq/h para prevenir las complicaciones de la hiperpotasemia.

Desde el punto de vista clínico, la hipopotasemia puede producir, como se mencionó anteriormente, debilidad que puede ser episódica; sin embargo, de manera típica, es subaguda o crónica. A veces, es aguda evolucionando en unas pocas horas. Cuando el potasio es mayor de 2.5 mEq/L es rara la debilidad. Algunos pacientes con bajas mínimas en el potasio (3.0 a 3.5 mEq/L) pueden presentar malestar, debilidad muscular, fatiga y piernas inquietas. Cuando el K^+ está en 2.0 mEq/L, por lo general hay debilidad. Aunque puede observarse una cuadriparesia por déficit de K^+ (2 mEq/L o menos), la mayoría de los pacientes pueden caminar.

Hiperpotasemia

Se define una hiperpotasemia como aquella en la cual un potasio sérico es superior a 5.5 mEq/L; sin embargo, rara vez se presentan problemas incluso con cifras mayores de 6 mEq/L. Una hiperpotasemia puede observarse en circunstancias que causen un exceso de potasio del organismo o no. Las causas de hiperpotasemia sin un exceso de potasio son las lesiones al músculo (p. ej., traumatismo, convulsiones, infartos musculares), los antagonistas β_2 -adrenérgicos, (como el propranolol), la resistencia a la insulina, la acidosis metabólica hiperclorémica, la intoxicación por digitálicos, los relajantes despolarizantes, (como succinil colina), y una parálisis periódica hiperpotasémica (mutación a nivel de los canales de sodio en el músculo). Causas comunes de hiperpotasemia causadas por exceso de potasio total en el cuerpo son: la enfermedad de Addison, la deficiencia de aldosterona (p. ej., hiporreninemia, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos, heparina) y la resistencia a la aldosterona (como insuficiencia renal, problemas a nivel tubular renal, diuréticos que retengan potasio).

Una pseudohiperpotasemia puede presentarse en estados de trombocitosis, o aumento de leucocitos por leucemia, o por hemólisis en el tubo de ensayo. Un nivel de potasio sérico puede ser de utilidad para excluir estos diagnósticos. Un acceso venoso utilizando torniquete y que cause isquemia puede incrementar el K^+ en forma artificial.

Las manifestaciones neurológicas de una hiperpotasemia incluyen debilidad que suele presentarse con cifras de K^+ que exceden los 9 mEq/L. Casi nunca hay debilidad con niveles de potasio por debajo de 7 mEq/L. Ésta puede ser progresiva o intermitente. Por lo general se afectan los músculos proximales. Los pares craneales

pocas veces se afectan; sin embargo, puede presentarse debilidad facial, disartria y problemas para deglutir. Los pacientes con frecuencia se quejan de adormecimiento y sensación de quemadura. De manera aislada se ha informado de una disminución en la sensibilidad vibratoria y posicional. Algunos de los síntomas y cuadro clínico en general pueden confundirse con un síndrome de Guillain-Barré.

El primer signo de hiperpotasemia suele ser la presencia de una onda T acuminada en el electrocardiograma. Esta aparece con niveles de potasio de aproximadamente 6.0 mEq/L. En la medida que el potasio aumenta, se amplía el complejo QRS, seguido de reducción y desaparición de la onda T. Se observa un bloqueo cardiaco y desaparición de la onda P, y puede presentarse paro cardiaco. También puede haber debilidad muscular y parestesias. El diagnóstico se obtiene al medir los valores séricos de K^+ y mediante los hallazgos electrocardiográficos.

La hiperpotasemia debe tratarse con medidas que eviten una arritmia cardiaca letal y promoviendo la redistribución de K^+ en las células. Para proteger el corazón deben administrarse 20 mL de una solución de gluconato de calcio al 10%, tan rápido como sea posible. Para la redistribución del potasio en las células se recomienda administrar una venoclisis de glucosa de 50 g/h, con insulina en bolos de 5 UI cada 15 min y albuterol 10 a 20 mg inhalado. Para promover la salida de potasio, se puede utilizar sulfonato sódico de polistireno en una dosis de 15 a 60 g, junto con sorbitol oral o un enema de retención de 50 a 100 g. Los diuréticos de asa, como la furosemida, a una dosis intravenosa de 40 a 240 mg por 30 min son útiles en pacientes con volúmenes expandidos. En casos graves o resistentes a otras terapéuticas puede usarse hemodiálisis.

Hipocalcemia

Las manifestaciones neurológicas de la hipocalcemia incluyen un cuadro de tetania, confusión, convulsiones y aumento de la presión intracraneal, que pueden ocurrir en forma aislada o concomitante. El cuadro clínico inicial es el de parestesias en las manos, en los pies y en la región peribucal. La contracción involuntaria de los músculos es más de tipo distal, y ocurre con más frecuencia en las extremidades superiores. Algunos signos son importantes para el diagnóstico; el signo de Chvostek se presenta cuando hay contracción de los músculos faciales, seguido de la percusión del nervio facial en la porción anterior del conducto auditivo externo. En casos graves, toda la hemicara puede contraerse. Alrededor de 8% de los pacientes normales puede presentar un signo de Chvostek. El signo de Trousseau es más específico para una tetania latente, ocurre en sólo 1% de los pacientes normales. Para realizar la prueba, se insufla el manguito del tensiómetro 20 mm por arriba de la presión sistólica. El signo es positivo cuando se presentan parestesias y contracturas musculares características, dentro de los tres minutos siguientes.

Son tan comunes las convulsiones como la tetania en el hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo. Éstas pueden ser focales o generalizadas. Se pueden observar

cambios en la función mental como depresión, confusión, demencia, o problemas de personalidad. Los pacientes pueden entrar en coma con papiledema que se presenta por aumento de la presión intracraneal. Algunos agentes como el cisplatino pueden producir hipocalcemia, pero también hiponatremia e hipomagnesemia que pueden llevar a un cuadro de encefalopatía. Un tratamiento agresivo del linfoma puede llevar a una lisis tumoral, con la consecuente hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede producir una variada sintomatología caracterizada por cambios mentales. De manera típica, se produce confusión, delirio y somnolencia, pudiéndose llegar hasta el coma. Se ha informado de cuadros de depresión, ansiedad y paranoia. Pueden observarse estados de manía y crisis convulsivas que pueden ser focales o generalizadas, y mejoran en la medida que se trate la hipercalcemia. Se observa debilidad generalizada que es más de tipo proximal, pudiéndose presentar en forma aguda aunque es más de tipo progresivo o crónico. Los reflejos tendinosos usualmente están aumentados y pueden presentarse calambres y dolores musculares asociados a hiperreflexia, clonos y un signo de Babinski. En ocasiones, el tratamiento con vitamina D y calcio para la osteoporosis puede producir hipercalcemia. En los servicios de oncología, una encefalopatía suele ser el resultado de una hipercalcemia producida por un mieloma múltiple, linfoma, cáncer epidermoide de esófago, cáncer epidermoide de pulmón y otros procesos malignos.

Hipomagnesemia e hipermagnesemia

La hipomagnesemia puede ocasionar una tetania idéntica a la de la hipocalcemia y se produce generalmente porque ésta lleva a una disminución del calcio ionizado. Los signos de Trousseau y Chvostek pueden estar presentes. Es posible observar crisis convulsivas focales o generalizadas, la cuales pueden no responder hasta que se corrigen los niveles de magnesio. Es importante anotar que la hipomagnesemia también puede producir cambios mentales como confusión, delirio, estupor y hasta coma. También puede observarse temblor, corea, hiperreflexia, atetosis, mioclonías y calambres. La anfotericina B puede producir hipomagnesemia e hipopotasemia.

A determinados valores de magnesio aparecen algunos síntomas neurológicos. Por ejemplo, con cifras de magnesio de 7 a 9 mEq/L se presenta debilidad e hiporreflexia, y se observa arreflexia con niveles de 9 a 10 mEq/L. No es raro el paro cardiaco con niveles de magnesio de 15 mEq/L. Una hipomagnesemia puede acentuar los síntomas de un síndrome Eaton Lambert o una miastenia grave.

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia puede producir convulsiones y deterioro de la conciencia, y se observa dentro del marco de

una hiperalimentación parenteral. Cuando la encefalopatía es menos grave hay signos de irritabilidad, confusión y disartria. Knochel ha sugerido que la debilidad por hipofosfatemia puede producirse por lesión del músculo (rabdomiólisis); en alcohólicos puede observarse esta situación. Por lo general, en estos pacientes, el fósforo alcanza su nadir al segundo y cuarto días de estar hospitalizados; cuando este proceso es intenso y sostenido, hay aumento de la creatinina fosfoquinasa y se observan mialgias y debilidad.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE PROBLEMAS HEMATOLOGICOS

Anemia

La anemia se define como una concentración de hemoglobina en la sangre periférica por debajo de 14 g/dL (SD \pm 2) para las mujeres, 16 g/dL (SD \pm 2) para los varones, y 12 g/dL (SD \pm 2) para los niños.

El número de glóbulos rojos por lo general también está disminuido por debajo de lo normal, $4.8 \times 10^6/\text{mm}^3$ (SD \pm 0.6) para mujeres y $5.4 \times 10^6/\text{mm}^3$ para los varones. El hematócrito es la proporción de células rojas en la sangre.

Normalmente, es más de 40% en el varón y de 37% en la mujer. Los otros índices principales de los glóbulos rojos, que son de ayuda para el diagnóstico diferencial de una anemia son: 1) el volumen corpuscular medio (VCM) que corresponde al tamaño promedio del glóbulo rojo. Normalmente, corresponde a $87 \mu^3$ (SD \pm 5). 2) La hemoglobina corpuscular media (HCM) corresponde a la cantidad de hemoglobina por célula, por lo general es 29 pg de hemoglobina/célula (SD \pm 2). 3) La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) que corresponde a la concentración promedio de hemoglobina por célula, normalmente es de 34% (SD \pm 2).

Aunque estos índices son de gran utilidad, son únicamente un promedio y una evaluación completa requiere de un extendido de sangre periférica:

- Tamaño de los glóbulos rojos (macrocitosis, microcitosis), forma, al igual que estado de madurez (reticulocitos, o células nucleadas).
- La hemoglobina (hipocromía, normocromía o hiperocromía).
- La presencia de macrocitos, esféricitos, esquistocitos u otras células anormales en cuanto a su forma.

En algunos casos, los análisis automatizados de los eritrocitos pueden ser normales; sin embargo, el extendido de sangre periférica puede mostrar una anemia dismórfica (p. ej., deficiencia de hierro más anemia megaloblástica). Algunos glóbulos rojos son claramente microcíticos e hipocrómicos, pero otros son macrocitos. El promedio de estas dos anomalías hacen ver los índices normales. Ningún análisis de una anemia será completa sin estudiarse el extendido de sangre periférica.

Efectos neurológicos no específicos de la anemia

Las manifestaciones neurológicas de una anemia son escasas. Una cefalea y sensación de mareo se producen cuando la concentración de hemoglobina está en niveles menores de la mitad de lo normal. Cuando la anemia es progresiva, los pacientes presentan pocos o ningún síntoma neurológico, inclusive con concentraciones de hemoglobina tan bajas como una décima parte de lo normal. Uno de los lugares más sencillos de explorar es el fondo de ojo, que cambia de un color rojo a un color más rosado, reflejando el cuadro anémico del paciente. Otro hallazgo importante en el fondo de ojo es la presencia de hemorragias en astilla y exudados blancos algodinosos. Se cree que la sangre escapa de los capilares por diapedesis y que los exudados están compuestos por fibrina. Tanto las hemorragias como los exudados se presentan en forma transitoria. Es raro ver hemorragias retinianas con una concentración de hemoglobina mayor al 50% de lo normal. En anemias graves con una hemoglobina menor de 6 g/dL, puede observarse un grado leve de edema del disco óptico, asociado a una aparente diferencia en el calibre de los vasos retinianos. Hay un aumento en el diámetro de las arterias y la relación de arteria/vena que normalmente es de 2:3 se aproxima a 1:1 (Samuels 2002).

En algunos informes se señalan signos focales neurológicos como manifestación de una anemia, los cuales mejoran con una transfusión; sin embargo, esta situación es muy rara y podrían explicarse quizá por la susceptibilidad del paciente a un evento cerebrovascular oclusivo, que se desenmascara con el cuadro de una anemia. Sin embargo es claro que los síntomas focales en una anemia son muy raros.

La deficiencia de hierro por pérdida crónica de sangre es una de las causas más comunes de anemia, ésta es microcítica hipocrómica. Una deficiencia de hierro sin anemia -sideropenia- puede producir deformidad de los glóbulos rojos, llevando a procesos isquémicos en un territorio microvascular, generando un variado número de síndromes neurológicos. La medición de ferritina en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el método más sencillo para diagnosticar una deficiencia de hierro en personas no anémicas. Esto es particularmente importante en personas con policitemia, ya sea primaria o secundaria, en las cuales hay aumento de glóbulos rojos, cada uno de los cuales pueden presentar deficiencia de hierro. La policitemia y sideropenia llevan a un aumento en la viscosidad sanguínea que, a su vez, conduce a problemas de tipo neurológico.

Trastornos obsesivos-compulsivos

La deficiencia de hierro con o sin anemia está asociada a comportamientos obsesivos-compulsivos, que pueden dividirse en dos categorías:

- Comer en forma compulsiva (pica)
- Movimiento compulsivo de miembros inferiores (síndrome de las piernas inquietas).

Los comportamientos tipo pica incluyen el comer tierra (geofagia), almidón, láminas de pintura y hielo (pagofagia). La causa no se conoce, pero no parece ser una forma de suplir hierro, ya que el hielo no cumpliría con esa función. Es posible que la pica sea más un trastorno compulsivo. El síndrome de las piernas inquietas también se considera una alteración compulsiva caracterizada por una sensación desagradable, que los pacientes describen como profunda en las piernas que los obliga a mover las extremidades para aliviar esa sensación. Muchos de estos pacientes son mujeres. Cuando se realizan polisomnogramas para el estudio de estos pacientes, se encuentran mioclonías nocturnas. Es posible que las piernas inquietas, las mioclonías y la acatisia representen síntomas aislados de un solo síndrome denominado de Ekbom. Los pacientes con este síndrome deben valorarse en forma exhaustiva considerando un cuadro anémico; se solicita recuento celular, extendido de sangre periférica, medición de hierro sérico, la capacidad de unión del hierro total y el estudio de sangre oculta en material fecal.

Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica está caracterizada por una anomalía morfológica en la sangre y la médula ósea (figura 15-2), que surge como un problema en la síntesis de DNA. Esto aparece por la deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂) o ácido fólico. Las dos son esenciales para la formación de los precursores desoxirribosilo del DNA. La deficiencia resulta en el desarrollo anormal de eritroblastos en la médula ósea, produciendo hemólisis intramedular y anemia. La sangre periférica muestra también eritrocitos macrocíticos (figura 15-3), el trastorno en el metabolismo del DNA también afecta la maduración de los granulocitos, originando leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados (Toh *et al.*, 1997)

El trastorno en el metabolismo del DNA no está bien confinado a las células sanguíneas, ya que se observan células gigantes epiteliales en órganos como la boca, el estómago o la piel. Las manifestaciones neurológicas de la anemia megaloblástica seguramente se deben a pro-

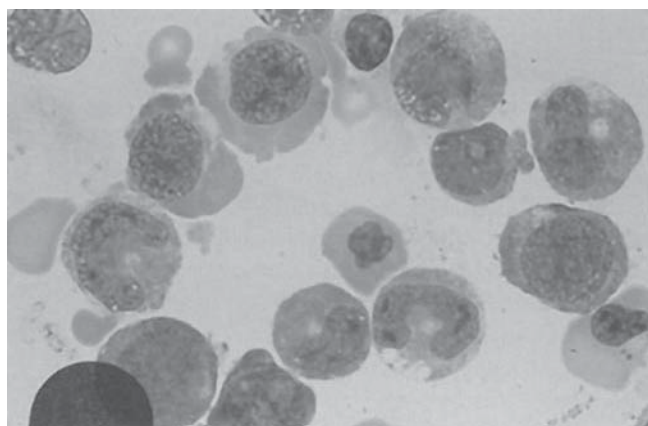


Figura 15-2. Extendido de médula ósea que muestra glóbulos rojos inmaduros megaloblásticos.

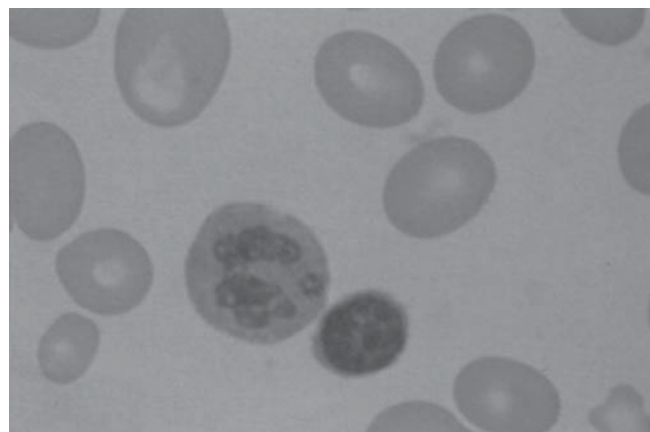


Figura 15-3. Extendido de sangre periférica de un paciente con anemia megaloblástica. Observe los glóbulos rojos de gran tamaño.

blemas metabólicos a nivel neuronal y no a la anemia. Es raro ver problemas neurológicos con un estudio hematológico normal. Se ha informado sobre este tipo de pacientes, sin embargo, en ellos no se ha hecho un estudio hematológico exhaustivo, ni es clara la naturaleza del problema neurológico. Estos casos pueden tener degeneración de los cordones posteriores y laterales no relacionados con la deficiencia de vitamina B₁₂. Debido a que hasta hace poco se han podido tomar niveles confiables de vitamina B₁₂, algunos casos publicados en la literatura hace varios años, y en los cuales no había cambios hematológicos producidos por deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, deben verse con escepticismo.

Deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂):

Ésta puede deberse a:

- Dieta deficiente.
- Deficiente absorción.
 - Deficiencia del factor intrínseco.
 - Anemia perniciosa.
 - Gastrectomía.
 - Enfermedad intestinal.
 - Absorción deficiente (esprúe, resección, derivación, o enfermedad del íleon terminal).
 - Síndrome de asa ciega.
 - Infestación con tenia de pescado.
- Trastorno metabólico o un mayor requerimiento (tirotoxicosis, embarazo, neoplasia).

De todas éstas, la más común es la anemia perniciosa originada por una falla en el estómago para secretar factor intrínseco, que a su vez asegura la absorción de vitamina B₁₂ en el íleon terminal. Esta insuficiencia se debe a una atrofia de la mucosa del estómago, siendo un proceso generalmente de tipo autoinmunitario; sin embargo, también puede ser familiar, senil o el resultado de una neoplasia gástrica. Usualmente para su diagnóstico se usan anticuerpos contra el factor intrínseco y células parietales del estómago.

Los niveles de vitamina B₁₂ en ocasiones se han interpretado de manera errónea como normales. Ahora, es un procedimiento de rutina valorar la función intracelular con niveles de homocisteína y ácido metilmalónico. La cobalamina (vitamina B₁₂) tiene dos formas: la metilcobalamina y la adenilcobalamina. Cada una actúa en forma importante como cofactor en reacciones fundamentales de tipo celular. El sistema de la metilcobalamina transfiere grupos metilo de metiltetrahidrofolato a homocisteína, produciendo tetrahidrofolato, que se requiere para la síntesis de DNA y metionina. Una falla en este sistema causa alteración de la síntesis de DNA y acumulación de homocisteína (Beck, 1991).

El óxido nitroso, un inhibidor de la metiltransferasa, causa una degeneración combinada subaguda de los cordones posteriores, un factor que indica que una falla en la síntesis de DNA puede ocasionar una enfermedad neurológica, aunque las células estén en fase posmitótica y, por lo tanto, resistentes a este tóxico. Es muy probable que esta toxicidad actúe a nivel de los oligodendrocitos, resultando en lesiones desmielinizantes que son características de la degeneración combinada subaguda. Una exposición a óxido nitroso de la anestesia puede precipitar el deterioro en pacientes con una deficiencia leve o asintomática de vitamina B₁₂.

El sistema de la adenilcobalamina metaboliza el ácido propiónico, convirtiendo la metilmalonil CoA a succinil CoA, que enseguida entra al ciclo de Krebs. Una falla en este sistema lleva al cúmulo de ácido metilmalónico, que es tóxico para el sistema nervioso central, promoviendo la formación de cadenas de ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono (las cadenas largas normales de ácidos grasos contienen un número par de átomos de carbono y son formadas utilizando ácido malónico); por lo tanto, cuando el ácido metilmalónico reemplaza al ácido malónico, un grupo adicional metilo lleva a un número impar de átomos de carbono y, de esta manera, se desestabiliza la mielina.

Como consecuencia, los niveles de homocisteína sérica y ácido metilmalónico aumentan cuando hay una falla intracelular de las dos reacciones químicas de la cobalamina. La medición de dichos valores es el método más seguro para valorar una deficiencia de vitamina B₁₂.

Teniendo en cuenta que la vitamina B₁₂ se almacena normalmente en varios tejidos en cantidades mayores, los signos de deficiencia por baja ingesta o problemas en la absorción toman por lo menos tres años en aparecer. La anemia perniciosa es la causa más común de deficiencia de cobalamina, pero el déficit de vitamina B₁₂ de cualquier causa puede dar origen a este cuadro clínico. Las manifestaciones neurológicas son la degeneración combinada subaguda del cordón espinal, los cambios mentales y la neuropatía óptica.

Degeneración combinada subaguda del cordón espinal

El cuadro clínico se caracteriza por debilidad generalizada y parestias que suelen comenzar en los miembros superiores. En la medida que estos síntomas progresan,

aparece rigidez y debilidad de las extremidades. La pérdida de la sensibilidad vibratoria es el signo más frecuente, asociado a pérdida de la sensibilidad posicional. El signo de Romberg es positivo y la marcha se hace inestable básicamente por pérdida de la propiocepción. El cuadro de debilidad por lo general es mayor en miembros inferiores que en miembros superiores. Este puede progresar a una paraplejía espástica si no se trata. Hay presencia de un signo de Babinski, pero los reflejos osteomusculares son variables, pueden estar aumentados con presencia de clonos o disminuidos, o pueden mostrar cualquier actividad intermedia. Si se encuentra un nivel sensitivo que implique alteración del fascículo espinotalámico lateral, esto debe tomarse con cautela y estudiarse exhaustivamente para descartar otra alteración espinal.

Muchos de los hallazgos de un déficit aislado de vitamina B₁₂ se atribuyen a una mielopatía aislada y hay una evidencia poco confiable de que la vitamina B₁₂, como tal, pueda producir una neuropatía. Sin embargo, en la práctica, la existencia concomitante de deficiencia de folato y otras vitaminas ponen en duda la seguridad de esta afirmación. Muchos pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ tienen un déficit sensitivo distal de tipo simétrico, disminución de los reflejos musculotendinosos e inclusive disminución en las velocidades de conducción, que sugiere una neuropatía periférica leve. Esta situación puede deberse a una deficiencia concomitante de folato, pero la deficiencia de vitamina B₁₂ por sí sola puede producir una neuropatía periférica.

Desde el punto de vista patológico, la lesión se caracteriza por una degeneración de la sustancia blanca a nivel del cordón espinal y ocasionalmente en el cerebro. Estos cambios se producen a nivel de la porción cervical del cordón espinal, y se extiende hacia arriba y hacia la porción alta de la médula torácica. Se alteran también los cordones laterales. Las lesiones focales tienen una asimetría, pero no absoluta; estos cambios patológicos pueden observarse mediante resonancia magnética. Lesiones brillantes pueden ser vistas en una secuencia de T2 (figura 15-4); otras similares pueden observarse en los hemisferios cerebrales y nervios ópticos. La mielina de los nervios periféricos puede estar afectada, pero los axones no muestran alteración. Estas lesiones patológicas tienen una gran similitud con las observadas en un caso con VIH, lo cual genera duda de si la mielopatía por VIH pudiera estar producida por una deficiencia de vitamina B₁₂.

Cambios mentales

Algunos cambios mentales son frecuentes en pacientes con déficit de vitamina B₁₂, como la inatención, la confusión, la somnolencia, la apatía y el delirio. Una demencia verdadera, en ausencia de cambios de la conciencia, es una manifestación poco común de un déficit puro de vitamina B₁₂. Casi nunca es vista sin otro trastorno hematológico o del sistema nervioso característico de una deficiencia de vitamina B₁₂.

Neuritis óptica

Ésta es la tercera complicación neurológica frecuente por déficit de vitamina B₁₂. Hay afección bilateral de los

nervios ópticos, que resulta en pérdida de la visión central y alteración de la visión de colores en el área centrocecal del campo visual. Es la complicación neurológica más rara en un déficit de vitamina B₁₂; sin embargo, puede ser la única manifestación. Es posible que se presente en una forma subclínica y debe diagnosticarse con métodos más sensibles como los potenciales evocados visuales. Este síndrome es muy parecido a otros que afectan los dos nervios ópticos como la ambliopía, el síndrome por abstinencia de alcohol y tabaco, la neuropatía óptica por diabetes, la neuropatía óptica de Leber y la neuropatía atáxica tropical. Algunos piensan que la causa de todos estos síndromes, incluyendo la neuropatía óptica por deficiencia de vitamina B₁₂, está ligada al metabolismo del cianuro.

Deficiencia de ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico es causa de casi todos los casos de anemia megaloblástica no originados por deficiencia de vitamina B₁₂. Entre las causas se encuentran:

- Dieta deficiente (baja en verduras e hígado).
- Problemas en la absorción.
 - Absorción intestinal deficiente (esprúe, esteatorrea, divertículos masivos, corto circuitos a nivel gastrointestinal).
 - Síndrome del asa ciega.
- Trastorno metabólico.
 - Aumento de requerimiento (anemia hemolítica, embarazo, neoplasia).
 - Deterioro en la utilización (hepatopatía, uso de antagonistas del ácido fólico o anticonvulsivos).

A diferencia de los depósitos de vitamina B₁₂ que son grandes, los de ácido fólico son muy limitados, de tal

manera que un déficit de ácido fólico puede ocurrir en unos pocos meses por un problema nutricional; así, éste es un problema más de pacientes mal nutridos que por déficit de vitamina B₁₂.

El folato después de ser absorbido por el intestino delgado, es reducido por enzimas hepáticas a ácido tetrahidrofólico, un compuesto que juega un papel importante en el metabolismo de los fragmentos de un carbono, por la síntesis y transferencia de grupos metilo. Por este mecanismo, el folato es vital para la conversión de deoxiuridato a timidilato, un precursor necesario para la síntesis de DNA. De tal manera que los derivados del tetrahidrofolato están ligados a reacciones dependientes de la vitamina B₁₂. Las alteraciones hematológicas en deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico son indistinguibles. La deficiencia de ambas vitaminas tiene efectos muy similares y una puede llevar a una inadecuada utilización de la otra. Por ejemplo, los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ pueden tener niveles altos de folato, que disminuyen rápidamente cuando se administra vitamina B₁₂. Mientras muchos de los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ tienen concomitantemente deficiencia de folato, la mayoría de enfermos con niveles bajos de folato no tienen deficiencia de vitamina B₁₂.

El déficit de ácido fólico casi nunca es único, y está asociado a un múltiple déficit vitamínico. La manifestación neurológica más frecuente de una deficiencia vitamínica múltiple es la de una polineuropatía. Sin embargo, puede presentarse demencia, depresión y alteraciones en la marcha en pacientes de edad avanzada con deficiencia concomitante de ácido fólico y vitamina B₁₂, esto a causa de atrofia gástrica. Debe tenerse en cuenta que el reemplazo de ácido fólico puede enmascarar los efectos de una deficiencia de vitamina B₁₂, permitiendo que las manifestaciones neurológicas de este déficit se aceleren o se hagan visibles.

La sintomatología de una neuropatía por desnutrición incluye parestesias distales, sensación de quemadura y debilidad. En la exploración física, hay ausencia de los reflejos musculotendinosos y de la sensibilidad, siendo esta última de tipo distal. En patología, lo que más se observa es una degeneración axonal. Puede apreciarse un grado menor de desmielinización, usualmente por atrapamiento de nervios debilitados como consecuencia de un problema metabólico. No hay evidencia que la deficiencia pura de ácido fólico tenga otras manifestaciones neurológicas.

Hemoglobinopatías y talasemias

La hemoglobina está conformada por cuatro cadenas espirales de polipéptidos de dos variedades, de tal manera que dos de cada una están presentes. Hay cuatro secuencias de polipéptido normales designadas α , β , γ y δ . La hemoglobina A consta de dos cadenas α y dos cadenas β , denominadas α -2 y β -2. La HbA₂ consta de cadenas α -2, δ -2 y la HbF consta de cadenas α -2 y γ -2. Los trastornos en los cuales hay cambios en la estructura de ésta, se denominan hemoglobinopatías. Las alteraciones en las

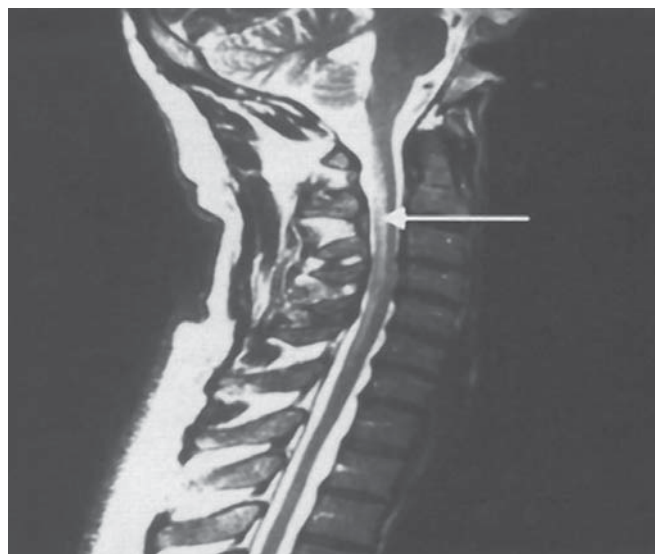


Figura 15-4. Corte sagital de una IRM de columna cervical de un paciente con degeneración combinada subaguda de los cordones posteriores. Observe lesiones hiperintensas (flecha).

proporciones normales en cuanto a las formas de la hemoglobina se denominan talasemia.

Anemia de células falciformes

Muchas de las manifestaciones de la anemia de células falciformes están relacionadas con la propiedad muy característica de la HbS de cristalizarse en condiciones como una baja tensión de oxígeno. Esto lleva al atrapamiento de eritrocitos falciformes en la arteriolas y capilares terminales que, a su vez, producen más hipoxia, aumento de las células falciformes, trombosis e infartos. Los tejidos que contienen sangre a una baja tensión de oxígeno como los riñones y las arteriolas pulmonares están en un alto riesgo. Sin embargo, otros órganos bien oxigenados como el cerebro y el cordón espinal también pueden verse afectados. Las manifestaciones neurológicas de la anemia de células falciformes pueden dividirse en cuatro categorías: crisis dolorosas, enfermedad vascular, infecciones y embolia grasa.

Crisis dolorosas. Es uno de los problemas clínicos más frecuentes. Los dolores abdominal y óseo seguramente se deben a la isquemia producida por el fenómeno falciforme.

Enfermedad vascular. Es la complicación neurológica más grave y probablemente la que lleva a estos pacientes a una menor expectativa de vida. La prevalencia aproximada de eventos cerebrovasculares en estos enfermos es de 20% (Markus y Hambley, 1998). Muchos de estos eventos son causados por oclusión de pequeños vasos, complicándose con episodios convulsivos. La ruptura de estos vasos muy frágiles puede llevar a hemorragia intracerebral, subaracnoidea, espinal o retiniana. También se ha informado de la oclusión de vasos de gran tamaño, siendo la oclusión de la carótida en su porción supraclinoidea muy frecuente; la causa no es bien conocida. Algunos sostienen que una circulación hiperdinámica lleva a daño endotelial; otros afirman que la estasis crónica lleva a trombosis; otros sugieren que los eritrocitos falciformes ocluyen los *vasa vasorum* de los grandes vasos, produciendo daño isquémico a la pared. Cualquiera que sea el mecanismo de la estenosis progresiva a nivel de la porción supraclinoidea de la arteria carótida, esta situación puede llevar a un síndrome de Moya Moya. También pueden observarse infartos espinales (Adams *et al.*, 1998).

Sepsis. Es la causa más común de muerte en estos pacientes con anemia de células falciformes, y las infecciones por bacterias llevan a más de la mitad de la hospitalizaciones. La meningitis es particularmente importante, causando 20% de las muertes por sepsis. La susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones no está del todo comprendida, pero algunos factores importantes como al asplenia funcional y el defecto opsonizante, que causa una disfunción de los leucocitos, pueden contribuir a la susceptibilidad por las infecciones.

Embolia grasa. Esta entidad en pacientes con anemia de células falciformes es más frecuente y el cerebro se ve afectado en más del 80% de los casos. Los hallazgos más comunes son dolores óseos, fiebre, y cambios en la función mental.

Talasemia

Hay dos formas principales de talasemia: una en la cual hay un defecto en la síntesis de la cadena α y otra en la cual hay un defecto en la síntesis de la cadena β . Las manifestaciones neurológicas de la talasemia pueden dividirse en dos categorías: una meningitis seguida de una esplenectomía realizada para controlar la hemólisis y una compresión medular o cerebral debida a una hematopoyesis extramedular.

Se considera que la hematopoyesis extramedular en presencia de una anemia hemolítica corresponde a un mecanismo compensatorio producido por células totipotenciales localizadas en varios lugares, usualmente en partes del sistema reticuloendotelial, sobre todo el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. Sin embargo, el espacio extradural del cordón espinal, y rara vez el espacio subdural a nivel intracraneal puede estar afectado por compresión del cordón espinal y/o el cerebro.

Cerca de una tercera parte de los pacientes con mielopatía debida a hematopoyesis extramedular tiene una talasemia como enfermedad de base. Casi todos los casos con daño espinal afectan el segmento torácico de la médula espinal en su porción posterior, generalmente a múltiples niveles.

Púrpura trombótica trombocitopénica (enfermedad de Moschowitz)

Esta enfermedad se define como una triada de púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica y manifestaciones neurológicas. El diagnóstico requiere de hallazgos histológicos caracterizados por oclusión hialina de arteriolas terminales y capilares. Este material para diagnóstico puede obtenerse a partir de los ganglio linfáticos, médula ósea, piel y bazo. El extendido de sangre periférica muestra por lo general anemia hemolítica microangiopática. El hallazgo patológico más importante en el sistema nervioso es un aumento en la celularidad a nivel de las paredes de la arteriolas y capilares, trombos plaquetarios asociados a focos pequeños de necrosis y hemorragias petequiales. La sustancia gris se ve más afectada que la blanca.

Las manifestaciones neurológicas reflejan el daño a la sustancia gris; se presentan cefalea, cambios mentales como alteración de la conciencia, agitación, confusión, delirio, hemiparesia, afasia, síncope, cambios visuales, disartria, convulsiones, coma, alteración de pares craneales, parestesias y vértigo.

La patogénesis es bastante incierta, muchas teorías e hipótesis se han planteado como la presencia de toxinas, la sensibilidad a fármacos, las infecciones bacterianas, las respuesta autoinmunitarias, las enfermedades del colágeno, etc. En la actualidad, se favorece la teoría de un daño endotelial, mediado inmunitariamente.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR TRASPLANTE DE ÓRGANOS

El trasplante de órganos, el cual comenzó a mediados del siglo XX con el trasplante renal, ha sido uno de los avan-

ces médicos más grandes de los últimos tiempos. Los adelantos en la inmunología han sido cruciales para permitir una mayor sobrevivencia de los receptores de órganos; por otra parte, es importante anotar que los nuevos tratamientos también han dado por resultado el surgimiento de múltiples alteraciones neurológicas en los pacientes.

Existen tres tipos de trasplantes: singénico (gemelos idénticos), alogénico (de diferente origen genético) y autólogo (tejidos del propio paciente). Cuando un nuevo órgano reemplaza al anterior (p. ej., en el trasplante hepático), se conoce como ortotópico. En la mayor parte de los casos, los trasplantes son alogénicos y, por ende, requieren algún tipo de inmunosupresión de por vida para evitar el rechazo. Esta inmunosupresión conlleva a varias alteraciones en los pacientes, incluyendo complicaciones neurológicas. Las alteraciones se pueden dividir en dos categorías principales: 1) aquellas comunes a todos los pacientes de trasplantes alogénicos, debidos al efecto de la inmunosupresión a largo plazo, y 2) aquellas específicas de trasplantes particulares, debido a la enfermedad de base del paciente o a algún fenómeno inherente a la técnica utilizada para la cirugía (Samuels y Patchell, 1996).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEBIDAS AL EFECTO DE INMUNOSUPRESIÓN A LARGO PLAZO

Ciclosporina

La ciclosporina es el fármaco más utilizado para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Su mecanismo de acción es por medio de la inhibición de la liberación de linfocinas; el órgano más afectado por su toxicidad son los riñones. Esta toxicidad renal y la tendencia del medicamento a estimular el sistema nervioso simpático son las principales causas de la hipertensión arterial producida por la ciclosporina. Así, las principales causas de toxicidad por este inmunosupresor se deben a la hipertensión arterial. La encefalopatía secundaria a la toxicidad por ciclosporina se correlaciona más con los cambios de presión arterial según los niveles basales del paciente, que con los valores de ciclosporina en plasma (valor terapéutico = 250 a 500 ng/mL en sangre entera o 50 a 300 ng/mL en plasma). La neurotoxicidad de la ciclosporina puede considerarse como una *forme fruste* de encefalopatía hipertensiva. Se caracteriza por temblor, alteración del estado de conciencia que varía desde leve inatención hasta el coma, convulsiones y alteraciones visuales características de la disautorregulación de la circulación posterior. Estas últimas incluyen alucinaciones visuales, déficit de los campos visuales, agnosia visual, síndrome de Balint (la triada de simultagnosia, alteraciones para alcanzar objetos con direccionamiento visual y dificultad para movimientos oculares voluntarios) y ceguera cortical con negación del déficit (síndrome de Antón). La resonancia magnética (RM) muestra un aumento de la señal en las imágenes de T2 a nivel de la sustancia blanca occipital, lo cual es un signo evanescente y no representa un infarto

(figura 15-5). Estudios de flujo, como el SPECT, han demostrado que este signo se debe a un aumento de flujo, con extravasación de agua. Estos hallazgos son idénticos a aquellos encontrados en la encefalopatía hipertensiva. Debe enfatizarse que los niveles de presión arterial no necesariamente se encuentran muy altos (p. ej., en el rango de hipertensión maligna) para que este síndrome ocurra. La patogénesis parece estar relacionada al cambio en la presión arterial asociada a la pérdida de autorregulación cerebral, mas no a un nivel absoluto de ésta. Disminuir la presión arterial, reduciendo los niveles de ciclosporina en sangre, resultará en la resolución del síndrome clínico y de las anomalías en las imágenes (Textor *et al.*, 1994).

FK 506

La FK 506 es un nuevo medicamento antirechazo cuyo mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina. Aunque hay menos experiencia con este medicamento, el rango de efectos adversos parece ser idéntico al de la ciclosporina, probablemente debido a sus efectos en la presión arterial.

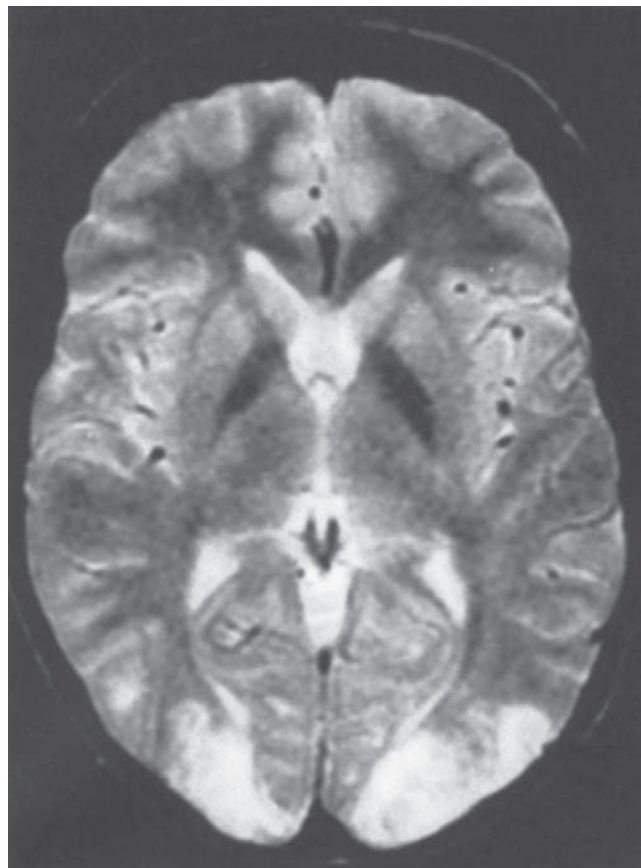


Figura 15-5. IRM de cerebro de un paciente con signos de intoxicación con ciclosporina. Observe áreas brillantes en T2 a nivel de la unión parieto occipital.

OK T3

El OK T3 es un anticuerpo monoclonal contra las células T. Su mayor efecto secundario neurológico es la meningitis aséptica que ocurre en uno de cada 20 pacientes durante los primeros tres días del tratamiento. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis linfocitaria, glucosa normal y proteína normal o levemente alta. El síndrome es autolimitado y benigno; no obstante, siempre se debe realizar una punción lumbar para excluir una causa infecciosa. El mecanismo de la inflamación meníngea es probablemente de tipo alérgica y es similar a aquella vista en algunos pacientes con antiinflamatorios no esteroideos (como el ibuprofeno) o en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (Ig IV). El síndrome del ibuprofeno parece ser más común en pacientes con enfermedades reumatológicas, como el lupus. En las neuroimágenes se evidencia edema cerebral, el cual también es autolimitado y benigno, incluso si se continúa con el tratamiento de OK T3. Adicionalmente, un efecto conocido a largo plazo del OK T3, al parecer dependiente de la dosis, es el desarrollo de linfomas.

Globulinas

La globulina antitimocito (ATG, del inglés *Antithymocyte globulin*) y la globulina antilinfoblasto (ALG, del inglés *Antilymphoblast globulin*) son globulinas antisuero contra los timocitos y linfocitos respectivamente. Rara vez, los pacientes desarrollan meningitis aséptica similar a la del OK T3, la cual de igual manera es benigna y autolimitada.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides son de los medicamentos más antiguos utilizados para inducir inmunosupresión. Son menos específicos en su mecanismo de acción que aquellos agentes más actualizados, como los mencionados antes. Existen complicaciones neurológicas como psicosis, manía, miopatía proximal y, rara vez, compresión medular secundaria a lipomatosis epidural. El uso a largo plazo de los esteroides también predispone a la intolerancia a la glucosa, hemorragia gastrointestinal y osteoporosis, los cuales tienen a su vez complicaciones neurológicas secundarias (Lacomis y Samuels, 1991).

INFECCIONES NEUROLÓGICAS

Estas infecciones ocurren en cerca de 10% de todos los receptores de trasplantes. A pesar de esta relativa baja prevalencia, aproximadamente 50% de estos pacientes fallece. La gran parte de los microorganismos conocidos han estado implicados en la infección de receptores de trasplantes; sin embargo, cerca de 80% de los casos se debe a *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. Las infecciones del SNC en huéspedes inmunosuprimidos pueden ser difíciles de reconocer, ya que los signos típicos de infección, como fiebre y meningismo, pueden estar ausentes debido a la alteración en la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, es funda-

mental que el médico tenga una alta sospecha de la causa infecciosa cuando se presenta cualquier tipo de deterioro neurológico en receptores de trasplantes.

Hay algunos indicios que podrían alertar al médico sobre la aparición de una infección en pacientes después del trasplante. Es importante notar que siempre se debe sospechar deterioro neurológico, al encontrarse cualquier infección, así sea fuera del sistema nervioso. El criptococo usualmente se asocia a lesiones cutáneas y pulmonares, esta última también puede verse asociada a *Aspergillus* y *Nocardia*. Las meningitis agudas suelen ser secundarias a *Listeria monocytogenes*, mientras que las crónicas con afectación de pares craneales sugieren un origen tuberculoso o fúngico. En un síndrome progresivo multifocal con hemiparesia, síntomas visuales, ataxia, disartria y demencia, se debe sospechar leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus JC. Una masa localizada (p. ej., absceso cerebral) es frecuentemente causada por múltiples microorganismos incluyendo anaerobios, pero en este tipo de pacientes predominan *Aspergillus*, *Nocardia* o el toxoplasma.

Otro hallazgo indicativo del patógeno causal es la duración del periodo postrasplante. En un periodo temprano (hasta un mes), las infecciones se deben a microorganismos comunes de pacientes inmunocompetentes. En el periodo intermedio (entre uno y seis meses), el riesgo de enfermedades neurológicas llega a su punto máximo debido a infecciones de tipo viral (citomegalovirus, virus de Epstein Barr) o bacterias oportunistas u hongos (*Listeria*, *Aspergillus*, *Nocardia*). Las infecciones tardías (más de seis meses postrasplante) se asocian al uso crónico de fármacos antirechazo, como los esteroides, anticuerpos monoclonales y ciclosporina. Los patógenos más comunes en estos casos son el criptococo, *Listeria* y *Nocardia*.

Los síndromes linfoproliferativos ocurren después de un periodo prolongado de inmunosupresión, que varía desde una hiperplasia linfoide monoclonal benigna hasta un linfoma monoclonal. El SNC se encuentra afectado en 20% de los casos; cuando éste se encuentra alterado, esta afección es única en 85% de los pacientes. Los síndromes linfoproliferativos postrasplante se asocian con mucha frecuencia al virus de EB, a diferencia de los linfomas del SNC en pacientes inmunocompetentes donde por lo general este virus no se encuentra presente. Los linfomas de células B proliferan de manera profunda en el cerebro, con predilección por espacios perivasculares. Los linfomas del SNC se distinguen de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en que los primeros generan efecto de masa y se realzan con el gadolinio.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS CON UN TIPO ESPECÍFICO DE TRASPLANTE

Trasplante renal

El trasplante de riñones es comúnmente realizado en pacientes con glomerulonefritis (membranosa o mem-

branoproliferativa), diabetes mellitus y enfermedad hipertensiva renal. Otras enfermedades subyacentes que pueden requerir de trasplante incluyen la enfermedad renal poliquística, el lupus eritematoso, la amiloidosis, la nefropatía por analgésicos y la nefropatía obstructiva.

La mayor parte de las complicaciones neurológicas por trasplante renal se deben a las enfermedades subyacentes del paciente, por las que requirió el trasplante. Por ejemplo, la enfermedad renal poliquística se asocia a múltiples aneurismas cerebrales y a infartos hemorrágicos e isquémicos por hipertensión; el lupus se asocia a anticuerpos antineuronales y cambios mentales, y el síndrome hepatorenal, con encefalopatía urémica. La corrección rápida de la hiponatremia puede ocasionar una mielinólisis pónica, síndrome que varía en su manifestación, desde una cuadriparesia leve hasta un coma profundo e inclusive la muerte, con hallazgos intrapónicos y extrapónicos en imágenes por RM.

El trasplante renal como tal es el procedimiento de trasplante de órganos más antiguo en la práctica médica, y en la actualidad rara vez causa problemas neurológicos. Ocasionalmente pueden observarse lesiones del nervio periférico, como del femorocutáneo, el cual puede ser causado por los retractores o la posición del paciente durante la cirugía. Estas lesiones son reversibles sin necesidad de tratamiento específico.

La complicación neurológica más común después de un trasplante renal es un evento cerebrovascular, por lo general secundaria a la enfermedad cerebrovascular y cardíaca subyacentes debido a la hipertensión y diabetes de los pacientes (Adams *et al.*, 1986).

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea tiene dos indicaciones mayores: 1) una médula ósea ausente o anormal (p. ej., anemia aplásica; enfermedades genéticas como trastornos lisosómicos o una talasemia mayor; leucemias agudas como la mielocítica, linfoblástica; leucemia crónica linfocítica; o la enfermedad de inmunodeficiencia combinada) y 2) cuando los tratamientos necesarios para una enfermedad son dañinos para la médula ósea (p. ej., linfoma, programas de trasplante de médula ósea autóloga para tumores sólidos de seno, glioblastoma multiforme y neuroblastoma).

Las complicaciones neurológicas ocurren en aproximadamente 70% de los receptores de trasplante de médula ósea y son la causa de muerte en 6% de los casos. El problema más común es la encefalopatía metabólica causada por insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas o insuficiencia renal. Los medicamentos utilizados para preparar a los pacientes para el trasplante incluyen metotrexato intratecal, busulfán, ciclofosfamida y adriamicina, los cuales a su vez también pueden contribuir a una encefalopatía metabólica. La radiación total del cuerpo (2 000 cGy o menos), con frecuencia utilizada, puede generar una disfunción cognitiva a largo plazo, especialmente en niños.

La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, del inglés *graft versus host disease*) ocurre en cerca de la tercera parte de los pacientes con HLA compatible y en

las dos terceras partes de los pacientes sin compatibilidad del HLA. La GVHD aguda ocurre en los primeros tres meses postransplante. Se caracteriza por eccema, diarrea y disfunción hepática, sin daño neurológico. La forma crónica ocurre en la tercera parte de los pacientes que sobreviven más de tres meses después del trasplante. Puede tener una patogénesis autoinmunitaria y se ha asociado a polimiositis, miastenia grave y neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, del inglés *chronic inflammatory demyelinating neuropathy*).

La leucoencefalopatía ocurre en receptores de trasplante de médula que han sido tratados con metotrexato y radiación corporal total. Al parecer, las altas dosis de metotrexato, por vía intratecal o intravenosa, deben combinarse con radioterapia para que se produzca la leucoencefalopatía. Las hemorragias cerebrales usualmente se asocian a trombocitopenia intensa (menos de 20 000 plaquetas por mL) y los infartos cerebrales son principalmente causados por émbolos de endocarditis, los cuales pueden ocurrir gracias al estado hipercoagulable de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (Patchell *et al.*, 1985).

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco se utiliza para tratar enfermedades médicamente intratables como las cardiomiopatías dilatadas, restrictivas e isquémicas, y la enfermedad reumática del corazón. Las complicaciones neurológicas son muy comunes, ocurriendo en 50 a 60% de los pacientes. El procedimiento del trasplante cardíaco se asocia a periodos variables de circulación extracorpórea, la cual puede resultar en lesiones de tipo hipóxico-isquémico o infartos cerebrales focales relacionados a tromboembolismos o embolias gaseosas. Las lesiones del plexo braquial se han documentado durante la retracción de la pared torácica, y lesiones del nervio frénico durante el empaquetamiento con hielo del corazón (Hotson y Pedley, 1976).

Trasplante hepático

El trasplante hepático se ha desarrollado para tratar enfermedades crónicas avanzadas (p. ej., enfermedades colestásicas como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, enfermedades hepatocelulares por alcohol o por virus, y enfermedades vasculares como el síndrome de Budd-Chiari), cáncer hepático (p. ej., hematoma, colangiocarcinoma y metástasis hepáticas), insuficiencia hepática fulminante (p. ej., secundaria a hepatitis viral, halotano u oro), enfermedades metabólicas (deficiencia de α -1 antitripsina, enfermedad de Wilson, enfermedades de depósito de colágeno I y II, y protoporfiria).

Muchas de las complicaciones neurológicas están relacionadas con la enfermedad hepática de base. La mayoría de los pacientes tiene algún grado de encefalopatía portosistémica. En pacientes con enfermedad de Wilson o degeneración hepatocerebral adquirida, el síndrome neurológico es usualmente avasallador e incluye

disartria, alteraciones del movimiento, demencia y espasticidad (Vogt *et al.*, 1988).

El procedimiento del trasplante es particularmente traumático, por lo regular asociado a pérdida de sangre importante que requiere transfusiones y reemplazo de líquidos. La hipotensión arterial es común y resulta en algún grado de lesión cerebral de tipo hipóxico-isquémico. El mecanismo de coagulación se encuentra con mucha frecuencia afectado, lo cual resulta en hemorragias e infartos cerebrales intraoperatorios debido a embolia arterial o gaseosa. La mielinólisis pónica es en particular común en los trasplantes hepáticos (10%); probablemente debido a que el reemplazo de líquidos y sangre incrementa con rapidez las concentraciones de sodio.

Trasplante pancreático

El trasplante pancreático se efectúa en pacientes con diabetes tipo 1 con daño grave del órgano. Muchas veces se realiza conjuntamente con un trasplante renal con el fin de convertir a estos pacientes en insulinoindependientes y revertir el daño del órgano. Las complicaciones neurológicas son muy comunes, en alrededor de dos terceras partes de los pacientes. Muchas de las alteraciones neurológicas se deben a que los receptores de trasplante pancreático tienen retinopatía y neuropatía en el momento de la intervención. Adicionalmente, casi todos los pacientes tienen una enfermedad cerebrovascular asociada a aterosclerosis prematura secundaria a la diabetes tipo I. El procedimiento se puede realizar con trasplante de todo el páncreas en el abdomen o el trasplante de sólo las células de los islotes. Se han obtenido mejores resultados con el trasplante total de páncreas para corregir la diabetes y revertir o retardar el daño a los órganos. No se ha evidenciado ninguna complicación neurológica secundaria al procedimiento como tal.

Trasplante pulmonar

Este tipo de trasplante es relativamente nuevo; por lo tanto, la experiencia con complicaciones neurológicas es limitada. En la actualidad, se realizan procedimientos de uno o dos pulmones, así como la combinación de trasplante de corazón-pulmón. No se han identificado complicaciones neurológicas específicas, pero los efectos neurológicos de una encefalopatía metabólica son comunes en estos pacientes con intervenciones complejas.

El cerebro y el corazón

La neurocardiología tiene múltiples dimensiones, pero conceptualmente se admiten tres categorías mayores: los efectos del corazón sobre el cerebro (embolias del corazón hacia la circulación cerebral), los efectos del cerebro sobre el corazón (enfermedad cardíaca de origen neurogénico) y los síndromes neurocardíacos (ataxia de Friedreich). En esta parte del capítulo se trata la capacidad que tiene el sistema nervioso central de lesionar el corazón. Este tema es de particular importancia, pero también representa un ejemplo de un área más extensa

y conceptualmente fascinante del daño neurovisceral en general.

En 1942, culminando su muy distinguida carrera como profesor de Fisiología de la Escuela de Medicina, Universidad de Harvard, Walter B. Cannon hizo una publicación memorable denominada la muerte "Voodoo" (Cannon, 1942). En su obra, él hace un recuento de experiencias anecdóticas fundamentadas en la literatura antropológica antigua, donde se habla de la muerte por miedo. A lo largo de los años, desde esta descripción de Cannon, hay una clara evidencia de que este fenómeno "Voodoo" es real y que la muerte súbita de los tiempos modernos obedece a principios biológicos, además de abrir una ventana hacia el mundo de la enfermedad neurovisceral.

George Engel recopiló 160 recuentos de muertes súbitas ocasionadas por rompimientos vistos en la vida diaria (Engel, 1971). Él los dividió en ocho categorías: 1) el impacto de un colapso o muerte de un ser querido; 2) una pena reciente; 3) el temor de perder un ser querido; 4) durante un duelo o aniversario; 5) durante la pérdida de una posición; 6) peligro personal o temor de daño personal; 7) después de que el peligro ha cesado, y 8) encuentro, triunfo o un final feliz. Común a todos estos eventos es que la persona no los puede ignorar y que la respuesta es la de una excitación abrumadora.

En la actualidad, se conoce que una tormenta autonómica, como consecuencia de un factor de estrés que amenace la vida, tendrá efectos simpáticos y parasimpáticos. La aparente predominancia de uno sobre el otro de los parámetros que se estén midiendo (frecuencia cardíaca, o la presión arterial) y el tiempo en el cual se están midiendo estos parámetros (las reacciones tempranas generalmente están dominadas por efectos simpáticos, mientras que las tardías por efectos parasimpáticos) son importantes. La dominancia hemisférica también tiene relación con el control autonómico (el hemisferio derecho maneja predominantemente una actividad simpática, mientras el izquierdo una actividad parasimpática) y con toda probabilidad también contribuye a los mecanismos que explican la muerte súbita de una persona determinada.

En seres humanos, una ventana para el acceso a la actividad autonómica es el electrocardiograma. Edwin Byer *et al.* hicieron un informe de seis pacientes cuyos electrocardiogramas mostraban una T prominente y un intervalo QT prolongado; dos de estos pacientes tenían encefalopatía hipertensiva; uno había presentado un evento cerebrovascular de tallo, con un edema pulmonar de origen neurogénico; uno tenía una hemorragia cerebral, otro tenía un evento cerebrovascular de tipo isquémico como consecuencia de una toxemia gravídica, y otro no tenía antecedentes médicos diferentes a una tensión arterial de 210/110. Harold Levine recopiló también varios casos en los cuales se observaban cambios electrocardiográficos que simulaban enfermedad coronaria en pacientes con lesiones neurológicas (Levine 1953). Dentro de estos pacientes figura una mujer de 69 años de edad que estuvo en coma. Su electrocardiograma en el momento de la admisión mostraba una onda T inver-

tida en la cara anterior y lateral. Dos días después, apareció en el electrocardiograma un desnivel del segmento ST con ondas T menos invertidas, lo que era indicativo de un infarto de miocardio. En la autopsia se demostró rotura de una aneurisma cerebral sin evidencia de infarto de miocardio o pericarditis. Levine no propuso un mecanismo exacto para explicar los cambios electrocardiográficos anteriores, pero hizo referencia a estudios experimentales en los cuales al estimular los núcleos de la base se producía una arritmia cardíaca. También hizo referencia a otros estudios en los cuales al inyectar cafeína en los ventrículos cerebrales se producían cambios en el segmento ST y de la onda T.

George Burch *et al.* (1954) informaron de 17 pacientes que se decía tenían un evento cerebrovascular. En 14 de los 17, se demostró un líquido cefalorraquídeo hemorrágico. No fue posible determinar si se había presentado un infarto hemorrágico, una hemorragia intracerebral o una hemorragia subaracnoidea. Tampoco se tuvo información sobre el territorio del evento cerebrovascular; lo fundamental fue que todos estos pacientes tenían un intervalo QT prolongado, una onda T invertida y ondas U en 11 de los 17 pacientes estudiados.

Lo interesante de estos hallazgos es que los cambios electrocardiográficos vistos en el marco de un problema neurológico no se deben a isquemia del miocardio, si no que son la manifestación de una disregulación autonómica que emana del deterioro cortical donde está representado el sistema autónomo. Los autores proponen que el área 13 de Brodman en la región orbitofrontal y el área 24 en la porción anterior de la circunvolución del cíngulo se consideran los centros corticales para el control cardíaco. Hay clara evidencia de que se pueden producir lesiones cardíacas secundarias a problemas neurológicos.

El concepto de que una disfunción de órganos viscerales puede originarse como consecuencia de una estimulación del sistema nervioso, viene desde la época de Ivan Pavlov. Hans Selye, un alumno de Pavlov, describió la cardiomiopatía con necrosis producida por alteración electrolítica y esteroidea. Selye demostró que ciertos esteroides y otras hormonas predisponían a la producción de esta cardiomiopatía con necrosis. El esteroide que más afectaba era el 2- α metil -9- α fluorocortisol. Dentro de los factores que llevaban a esta cardiomiopatía con necrosis, estaban los animales sensibilizados con el esteroide que a su vez presentaban cambios en los electrolitos (p. ej., NaH_2PO_4), en las hormonas (vasopresina, adrenalina, insulina, tiroxina), en las vitaminas (dihidrotaquisterol), en los glucósidos cardíacos, intervenciones quirúrgicas (reperusión miocárdica después de isquemia) y estímulos psicológicos o nerviosos (miedo e inmovilización). Las lesiones cardíacas no podían ser prevenidas realizando una suprarrenalectomía aislada, sugiriendo que la hiperactividad simpática, si se producía, era por influencia neural directa sobre el corazón, y no por vía de la circulación sanguínea.

Melville *et al.* (1963) desencadenaron cambios electrocardiográficos y necrosis miocárdica estimulando el hipotálamo de gatos. Con la estimulación de la porción anterior del hipotálamo se generaba una respuesta para-

simpática, produciéndose bradicardia predominantemente. La estimulación de la porción lateral del hipotálamo causaba taquicardia y depresión del segmento ST. Con la estimulación bilateral del hipotálamo y estimulación persistente de la porción lateral se originaban cambios electrocardiográficos irreversibles. En los estudios de autopsia se evidenciaban lesiones cardíacas caracterizadas por eosinofilia citoplasmática con pérdida de las estriaciones cruzadas y algunas hemorragias.

En fecha más reciente, Oppenheimer (1990) ha mapeado la estructura cronotrópica organizacional en la corteza insular de una rata, demostrando que la inervación simpática surge de una parte más rostral y posterior de la ínsula, que la inervación parasimpática. La ínsula y el tálamo ya habían mostrado tener una representación viscerotrópica sensorial que incluía las aferencias cardiopulmonares aferentes. El papel central de la ínsula en el control de la función cardiovascular ya ha sido comprobada por trabajos experimentales y clínicos muy amplios.

Jacobs *et al.* (1972) produjeron hemorragia subaracnoidea experimental en perros y cuidadosamente estudiaron los cambios hemodinámicos y ultraestructurales que ocurrían. Los cambios hemodinámicos se presentaban en cuatro estadios y simulaban los efectos de la inyección de noradrenalina. Estos estadios eran: 1) un gran incremento de la presión arterial sistémica; 2) una taquicardia sinusal con una variedad de arritmias (taquicardia ventricular o nodal, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles, fibrilación ventricular, con muerte súbita). Todas éstas podían suprimirse con una vagotomía bilateral o una resección orbitofrontal; 3) aumento de la presión ventricular izquierda paralela al incremento de la presión arterial sistémica; 4) aumento del flujo coronario hasta en dos veces.

Ultraestructuralmente, se observaban tres eventos estereotípicos que podían ser reproducidos de modo exacto con la inyección de noradrenalina. Estos eran: 1) migración de gránulos intramitocondriales que contuvieran Ca^{2+} a la periferia de la mitocondria; 2) desaparición de estos gránulos, y 3) desintegración de los miofilamentos en la banda I, mientras se producía un aumento en la densidad de la banda I en los sarcómeros.

Aunque hoy en día la muerte súbita inesperada es reconocida como un problema epidemiológico de la mayor importancia, se ha asumido que rara vez una enfermedad neurológica puede llevar a una muerte súbita. Inclusive, tradicionalmente, se ha afirmado que un problema neurológico raramente produce una muerte súbita, con la excepción del paciente que muere durante una convulsión o como consecuencia de una hemorragia subaracnoidea. Algunas de las muertes súbitas en individuos de edad media, el síndrome de muerte súbita en niños, la muerte nocturna inesperada, la muerte por susto (muerte voodoo), la muerte asociada al consumo de drogas recreacionales, la muerte súbita relacionada con asma, la muerte súbita durante un ataque de pánico, no tienen un mecanismo común que las explique. Por ejemplo, la muerte súbita en individuos de edad media se explica generalmente por una fibrilación ventricular

seguida de un paro cardíaco subsiguiente, mientras que el síndrome de muerte súbita en niños se explica por inmadurez de los centros respiratorios en el tallo.

Es importante anotar que el estrés puede llevar a lesiones miocárdicas que, a su vez, pueden ser prevenidas con el uso de bloqueadores simpáticos. Lo anterior hace pensar que las catecolaminas, liberadas directamente al corazón por las terminaciones simpáticas, o a través de la circulación sanguínea desde la suprarrenal, pueden ser citotóxicas para la célula miocárdica. Algunas personas sometidas a estrés extremo pueden desarrollar una cardiomiopatía, desencadenándose dolor precordial y síntomas de insuficiencia cardíaca. Esto es más común en mujeres mayores.

Como conclusión de todo lo anterior, puede decirse que hay una evidencia muy poderosa de que la sobreactividad del brazo simpático del sistema nervioso autóno-

mo es el fenómeno común que enlaza la mayor parte de la patología cardíaca vista en las catástrofes neurológicas. Estos efectos sobre el corazón contribuyen a la muerte de muchos pacientes con hemorragia subaracnoidea, infartos cerebrales, estado de mal epiléptico o traumatismo craneoencefálico. Este fenómeno también puede ser importante en la patogénesis de la muerte súbita del adulto, el síndrome de muerte súbita en niños, la muerte súbita en los ataques de asma, las muertes por intoxicación con cocaína o anfetaminas y la muerte súbita por privación de alcohol. Todas estas entidades pueden tener en común una factor de estrés y toxicidad por catecolaminas.

Todas las investigaciones actuales apuntan a modificar la evolución natural de estas enfermedades mediante el uso de bloqueadores de receptores de catecolaminas, bloqueadores del calcio, antioxidantes y la eliminación de radicales libres.

REFERENCIAS

- Adams HP, Dawson G, Coffman TJ, Corry MD: Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol* 1986;43:113-115.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L *et al.*: Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J of Med* 1998;339:5-11.
- Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaenhy WD: The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-188.
- Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AL: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987;317:1190-1195.
- Beck WS: Neuropsychiatric consequences of cobalamin deficiency. *Advances in International Medicine* 1991;36:33-56.
- Bolton CF, Young GB: *Neurologic complications of renal disease*. Boston: Butterworth, 1990.
- Borovikova LV: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-462.
- Burn DJ, Bates D: Neurology and the Kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:810-821.
- Cannon WB: "Voodoo" death. *American Anthropologist* 1942;44(New Series):169-18.
- Colandrea MA, Friedman GD, Nichaman MZ: Systolic hypertension in the elderly: an epidemiologic assessment. *Circulation* 1970;41:239.
- Dorland WA: *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 3rd edition. Philadelphia: Elsevier (Saunders), 2000:930.
- Edwards KK, Lindsley HB, Lai C, Van Veldhuizen PJ: Takayasu arteritis presenting as retinal and vertebrobasilar ischemia. *J Rheumatol* 1989;16:1000-1002.
- Engel G: Sudden and rapid death during psychological stress. *Ann Intern Med* 1971;74: 771-82.
- Fassbinder W, Challah S, Brynner H: The long-term renal allograft recipient. *Transplant Proc* 1987;19:3754-3757.
- Fisher CM: The ascendancy of diastolic pressure over systolic. *Lancet* 1985;2:1349.
- Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H: Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogrens syndrome: present status and a new proposal (review). *Clin Rheumatol* 1997;14:3-7.
- Hotson JR, Pedley T: The neurologic complications of cardiac transplantation. *Brain* 1976; 99:673-694.
- Jacob WA, Van Bogaert A, De Groot-Lasseel MHA: Myocardial ultrastructural and haemodynamic reactions during experimental subarcnoid haemorrhage. *J Moll Cell Cardiol* 1972;4:287-298.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL: Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke.: The Frammingham study. *Jama* 1981;245:1225.
- Knochel JP: The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977;137: 203-220.
- Lacomis D, Samuels MA: Adverse neurologic effects of glucocorticosteroids. *J Gen Intern Med* 1991;6:367-377.
- Levine HD: Non- specificity of electrocardiogram associated with coronary heart disease. *Am J. Med* 1953;15:344-50.
- Libby P: Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
- Lichting C, Ludatscher R, Eisenberg E, Bental E: Small blood vessel disease in allergic granulomatous angiitis (Churg Strauss syndrome) *J. Clin Pathol* 1989;42:1001-1002.
- Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA *et al.*: The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1088-1093.
- Locke S, Merrill JP, Tyler HR: Neurologic complications of acute uremia. *Arch Intern Med* 1961;108:519-530.
- Markus HS, Hambley H: Neurology and blood: hematologic abnormalities in ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998;64:150-159.
- Melville KL, Blum B, Shister HE, Silver MD: Cardiac Ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Am J Cardiol* 1963;12:781-791.
- Moore PM, Calabrese LH: Neurology manifestations of systemic vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14:300-306.
- Moore PM: Vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:307-312.

- Nishino H, Rubino FA, De Remeé RA et al.:** Neurologic involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
- O'Duffy JD:** Behçets Syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:326-328.
- Oppenheimer SM, Cechetto DF:** Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990;533:66-72.
- Oxholm P, Asmussen K:** Classification of disease manifestations in primary Sjogrens syndrome : present status and a new proposal (review) *Clin Rheumatol* 1997;14:3-7.
- Patchell RA, White CL, Clarck AW et al.:** Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985;35:300-306.
- Ridker PM et al.:** Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- Ross R:** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-125.
- Said G, Lacrois-Ciaudo C, Fujimura H:** The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis : a clinicopathologic study. *Ann Neurol* 1988;23:461-465.
- Samuels, S Fesk (eds):** *Office Practice of Neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Samuels MA, Patchell RA:** The Neurologic Complications of Organ Transplantation. In Samuels MA, Feske S, (editors): *Office Practice of Neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Samuels MA:** Neurologic Manifestations of Hematologic Diseases. In: Asbury A, McKhann G, McDonald WI, GOadsby PI, Mc Arthur JC (eds). *Diseases of the Nervous system*. 3rd ed. Cambridge: University Press, 2002;2044-2060.
- Sehgal M, Swanson J, De Remeé R, Colby T:** Neurologic manifestations of Churg Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995;70:337-341.
- Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ et al.:** Cyclosporine - induced hipertensión alter transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1182-1193.
- TohBN Van Driel IR, Gleeson PA:** Mechanism of disease: pernicious anaemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-1448.
- Tracey KJ:** The inflammatory reflex. *Nature* 2000;420:853-859.
- Valente RM, Conn DL:** Currente therapies for systemic vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14: 380-386.
- Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, Broughan TA:** Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:1057-1061.
- West SG, Emlen W, Wener MK, Kotzin BL:** Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10 year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-163.
- Weyand CM, Goronzy JJ:** Molecular approaches toward pathologic mechanisms in Giant cell arteritis and Takayasu's arteritis (review) *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:30-36.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel EB:** Probability of Stroke: a risk profile from the Frammingham Study. *Stroke* 1991;22:312.

Cefaleas y dolor craneofacial

Jaime Toro Gómez, Eduardo Palacios Sánchez,
Jairo A. Quiñones B., Bernardo Uribe García

CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS PRIMARIAS

La cefalea es una de las principales consultas neurológicas. Al considerar la variada presentación de estos dolores de cabeza, una apropiada clasificación sistemática, es esencial para un buen manejo clínico. En 1988 se realizó la clasificación de la *International Classification of Headache Disorders*, estableciendo una terminología uniforme y criterios diagnósticos operacionales para cada tipo de cefalalgia. Con la publicación de la segunda edición de la *International Classification of Headache Disorders* en enero de 2004, se revisaron los criterios diagnósticos de cada tipo de cefalalgia. Aunque la estructura básica de la mayor parte de las categorías originales se conservó, varios cambios se adicionaron, los cuales influyen en la práctica neurológica. Estos cambios incluyen una reestructuración de los criterios de migraña, una nueva subclasificación de la cefalea tensional, la introducción del concepto de cefalalgias autonómicas trigeminales y la adición de varios tipos de cefaleas primarias no clasificadas antes. La clasificación revisada fue desarrollada por un panel de expertos (The International Classification of Headache Disorders, 2004; Levin 2005; Lipton, 2004; cuadros 16-1 a 16-10).

CEFALEA TENSIONAL

A la cefalea tensional no se le conoce muy bien su fisiopatología y su epidemiología tampoco es muy clara. En muchos estudios la cefalea tensional es más prevalente que la migraña, con una prevalencia durante la vida de 88% para las mujeres y 69% para los hombres (Rasmussen *et al.*, 1991), situación que hace que este tipo de dolor de cabeza sea un real problema de salud pública.

Es la cefalea primaria más común. La prevalencia en la población general varía en diferentes estudios, desde 30 a 78%. Asimismo tiene un alto impacto socioeconómico. Más de 90% de las personas presentarán este tipo de cefalea alguna vez en la vida. La primera edición de la *International Classification of Headache Disorders*, subdividió la cefalea tensional en episódica y crónica (The International Classification of Headache Disorders, 2004; Levin, 2005). En la clasificación actual, la cefalea tensional se subdivide en tres categorías basada en la frecuencia:

1. Cefalea tensional episódica poco frecuente: cuando los episodios se presentan menos de un día por mes, con un bajo impacto en la vida del individuo.
2. Cefalea tensional episódica frecuente: cuando los episodios se presentan con un promedio de 1 a 14 días al mes, haciendo que el individuo presente una gran discapacidad.

Cuadro 16-1. Primer nivel de la clasificación de la *International Classification of Headache Disorders*, segunda edición

Parte I: cefaleas primarias

1. Migraña
2. Cefalea tipo tensión (tensional)
3. Tipo racimo y otras cefalalgias autonómicas trigeminales
4. Otras cefaleas primarias (cefalea por ejercicio, hemicraneal continua, cefalea hipóptica y demás)

Parte II: cefaleas secundarias

5. Cefaleas postraumáticas
6. Cefalea atribuida a enfermedad cerebrovascular
7. Cefalea atribuida a trastornos intracraneales (anomalía en presión intracraneal, neoplasias, hidrocefalia)
8. Cefalea atribuida a sustancias o a su retiro
9. Cefalea atribuida a infección
10. Cefalea atribuida a trastornos de la homeostasia (hipoxia, hipertensión arterial, disfunción tiroidea)
11. Cefalea cervicogénica, ojos, oídos, nariz y garganta, sinusitis, boca, dentadura, articulación temporomandibular
12. Cefalea atribuida a trastornos psiquiátricos

Parte III: neuralgias craneales, dolor facial primario y central, otras cefaleas

13. Neuralgias craneales y neuropatía
14. Otras cefaleas

Cuadro 16-2. Criterios diagnósticos para una migraña sin aura

- A. Al menos 5 ataques y los criterios B a D
- B. Los ataques de cefalea deben durar de 4 a 72 h (sin tratamiento o tratadas en forma inadecuada)
- C. Al menos 2 de las siguientes características:
 1. Localización unilateral
 2. Pulsátil
 3. Dolor de intensidad moderada a severa
 4. Debe agravarse con la actividad o rutina física
- D. Durante la cefalea se presenta al menos uno de los siguientes síntomas:
 1. Náuseas, vómito, o ambos
 2. Fotofobia y fonofobia
- E. No es atribuida a otra enfermedad

3. Cefalea tensional crónica: cuando los episodios se presentan en promedio de 15 o más días al mes, asociándose a una alta discapacidad y un alto costo socioeconómico.

Cada uno de estos grupos se subdivide en dos: con compromiso de músculos pericraneales y sin compromiso de los músculos pericraneales (Lipton, 2004; Bigal, 2004). Esta subclasificación es un tanto controvertida ya que no hay evidencia de que la contractura muscular sea más frecuente en cefalea tensional que en otro tipo de cefaleas, de tal manera que la presencia o no de compromiso de músculos pericraneales no es verdaderamente significativa (Jensen, 1999; Sandrini *et al.*, 1994).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo exacto por el cual se produce una cefalea tensional, no es conocido. Antes se pensaba que la única causa del dolor era la tensión muscular, principalmente a

Cuadro 16-3. Criterios para diagnóstico de una cefalea tipo migraña con aura típica

- A. Al menos 2 ataques y los criterios B a D
- B. Aura con alguno de los siguientes síntomas, pero sin compromiso motor:
 1. Síntomas visuales reversibles, que incluyen manifestaciones positivas (p. ej., luces, manchas o líneas), manifestaciones negativas (p. ej., pérdida de la visión), o ambas
 2. Síntomas sensitivos reversibles que incluyen manifestaciones positivas (p. ej., sensación de agujas), manifestaciones negativas (p. ej., adormecimiento), o ambas
 3. Disturbios reversibles en el lenguaje
- C. Al menos 2 de los siguientes:
 1. Síntomas visuales homónimos, síntomas sensoriales unilaterales, o ambos
 2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolle gradualmente en 5 min o más, diferentes síntomas de aura que ocurran sucesivamente en 5 min o más, o ambos
 3. Cada síntoma debe durar de 5 a 60 min
- D. Los criterios B a D para migraña sin aura
- E. La cefalea debe comenzar en los primeros 60 min después de que inicia el aura
- F. No se atribuya a otra enfermedad

Cuadro 16-4. Criterios para la migraña de tipo basilar

- A. Al menos 2 ataques y los criterios B a D
- B. Aura con alguno de los siguientes síntomas reversibles, sin debilidad:
 1. Disartria
 2. Vértigo
 3. Tinnitus
 4. Hipoacusia
 5. Diplopía
 6. Síntomas visuales simultáneos en ambos campos temporales y nasales de ambos ojos
 7. Ataxia
 8. Deterioro de la conciencia
 9. Parestesias simultáneas bilaterales
- C. Por lo menos una de las siguientes:
 1. Por lo menos un síntoma de aura, que se desarrolle a lo largo de más o igual a 5 min, diferentes auras que ocurran en sucesión por 5 min o más, o ambos
 2. Cada aura que dure de 5 a 60 min
- D. Una cefalea que llene los criterios de B a D de una migraña sin aura. La cefalea puede comenzar durante el aura o seguir el aura dentro de los siguientes 60 min
- E. No atribuible a ninguna otra patología

nivel de los músculos pericraneales; sin embargo, se puede encontrar una cefalea tensional sin compromiso de los músculos pericraneales, lo cual sugiere que en esta entidad están involucradas tanto estructuras centrales (nociceptores en el tallo encefálico) como periféricas (sistema muscular).

Los mecanismos dolorosos periféricos quizá participan más en la cefalea tensional episódica poco frecuente y en la cefalea tensional episódica frecuente, en tanto los mecanismos centrales del dolor por su parte tienen una función más importante en la cefalea tensional crónica. Se considera que los factores psicosociales (incluyendo factores ambientales, laborales, familiares y personales) son capaces de generar o precipitar el dolor. Asimismo hay evidencia neurofisiológica por electromiografía de superficie, que los pacientes con cefalea tensional, presentan aumento de la actividad muscular; sin embargo, este hallazgo no es necesario para el diagnóstico, ni tampoco tiene una relación directa con la intensidad o frecuencia del dolor (Jensen, 1999).

La clasificación de la cefalea tensional está ampliamente descrita en la parte de este capítulo dedicada a la clasificación de las cefaleas.

Cuadro 16-5. Criterios propuestos por la *International Headache Society* para el diagnóstico de una migraña crónica

- A. Una cefalea durante 15 o más días al mes
- B. Diagnóstico de migraña sin aura
- C. Ocho o más cefaleas por mes con criterios de migraña sin aura o con aura o que responda a fármacos antimigrañosos específicos antes de que se desarrolle una sintomatología de migraña completa
- D. Sin abuso de fármacos, sin cefalea tensional crónica, sin cefalea tipo Horton, sin diagnóstico de cefalea crónica diaria
- E. Que no exista otra patología

Cuadro 16-6. Criterios para el diagnóstico de una cefalea tipo Horton

- A. Por lo menos 5 ataques de cefalea que llenen los criterios de B a D
- B. Cefalea severa o muy severa, unilateral orbitaria, supraorbitaria, temporal, o ambas, que dure de 15 a 180 min si no se trata
- C. La cefalea se acompaña de por lo menos de uno de los siguientes:
 1. Inyección conjuntival o lagrimeo
 2. Congestión nasal ipsolateral, rinorrea, o ambas
 3. Edema palpebral ipsolateral
 4. Diaforesis de la frente y la cara ipsolateral
 5. Miosis o ptosis ipsolateral
 6. Sensación de inquietud o agitación
- D. Los ataques tienen una frecuencia que va desde 1 día de por medio hasta 8 por día
- E. No atribuible a otra patología

CLÍNICA

La cefalea tensional característicamente no presenta ni aura ni pródromos, es no pulsátil y los pacientes la describen como una sensación de presión u opresión, otros afirman que sienten como un sombrero o casco que les presiona la cabeza. Es usualmente de una baja a moderada intensidad a diferencia de la migraña, que puede ser muy fuerte. La mayor parte de los episodios de dolor son bilaterales; sin embargo, la localización es muy variada, puede ser frontal, temporal, occipital o parietal, pudiendo cambiar de sitio durante los ataques de dolor. Una localización occipital del dolor es menos frecuente que la frontal o temporal. Algunos pacientes refieren una molestia a nivel de los músculos de la nuca o en la articulación temporomandibular (Hatch *et al.*, 1992). La cefalea tensional unilateral ocurre en 10 a 20% de los pacientes. A algunas personas se les observa contractura muscular o puntos dolorosos a nivel de músculos pericraneales. La cefalea tensional no interfiere con las actividades cotidianas y el ejercicio no empeora los síntomas. Por lo general, los pacientes con cefalea tensional no tienen síntomas asociados; sin embargo, en ocasiones pueden presentar sonofobia, fotofobia o náuseas. La privación de sueño precipita las crisis de dolor y es común que el paciente con cefalea tensional tenga más dificultad para conciliar el sueño. Algunos

Cuadro 16-7. Clasificación Internacional de Cefaleas. Criterios diagnósticos para una cefalea hemicraneal continua

- A. Una cefalea por más o igual a 3 meses que llene los criterios de B a D
- B. Todas las siguientes características:
 1. Cefalea unilateral sin cambio de lado
 2. Cefalea diaria y continua sin periodos libres de dolor
 3. Intensidad moderada pero con periodo de exacerbación
- C. Por los menos uno de los siguientes síntomas autonómicos durante la fase de exacerbación e ipsolateral al lado del dolor
 1. Inyección conjuntival, lagrimeo, o ambos
 2. Congestión nasal, rinorrea, o ambas
 3. Ptosis, miosis, o ambas
- D. Respuesta completa a la indometacina
- E. No atribuible a otra patología

Cuadro 16-8. Criterios para la cefalea tensional episódica

- A. Al menos 10 episodios que ocurran menos de 1 día por mes o en promedio menos de 12 días al año y que llene los criterios B a D
- B. Cefalea que dure de 30 min a 7 días
- C. Al menos 2 de las siguientes características:
 1. Localización bilateral
 2. Dolor opresivo (no pulsátil)
 3. Intensidad leve a moderada
 4. No se empeora con la actividad o rutina física
- D. Los siguientes dos criterios:
 1. No haya náuseas o vómito (puede ocurrir anorexia)
 2. Fotofobia o fonofobia (pero no ambas)
- E. No sea atribuida a otra enfermedad

factores psicológicos o psiquiátricos pueden ser más la consecuencia del dolor que su causa.

La cefalea tensional crónica requiere de por lo menos 15 días de dolor al mes, por seis meses para hacerse el diagnóstico. Muchos pacientes refieren dolor diario. Aunque los criterios diagnósticos para la cefalea tensional son idénticos a los de una cefalea episódica, para la forma crónica se acepta que el paciente presente leves náuseas (no vómitos), sonofobia o fotofobia. Esta forma de dolor es bilateral y se presenta a menudo en la región posterior, comprometiendo además los músculos de la nuca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La cefalea tensional es quizá una de las cefaleas más comunes pero menos característica de las cefaleas primarias. Su diagnóstico se basa en la ausencia de síntomas comunes observados en la migraña, como la unilateralidad, que la cefalea sea pulsátil o que se agrave con el ejercicio. El dolor pericraneal se puede observar en casos de migraña, meningitis o en una hemorragia subaracnoidea. La osteoartritis cervical y los cuadros de radiculopatía, pueden simular una cefalea tensional; sin embargo, en la cefalea por compromiso cervical, ésta se desencadena con los movimientos del cuello. La fibromialgia también es un

Cuadro 16-9. Clasificación Internacional de Cefaleas. Cefalea tensional crónica

- A. Una cefalea que se presente por lo menos 15 días al mes o más durante 3 meses o más (más o igual a 180 días al año) y que llene criterios de B a D
- B. La cefalea puede durar horas o ser continua
- C. La cefalea debe tener por lo menos 2 de las siguientes características:
 1. Localización bilateral
 2. Opresiva no pulsátil
 3. Leve a moderada en intensidad
 4. Que no se agrave con actividad física rutinaria como caminar o al subir escaleras
- D. Dos de los siguientes:
 1. No más de un episodio con sonofobia, fotofobia o leves náuseas
 2. No debe haber moderada o severas náuseas ni vómito
- E. No atribuible a otra patología

**Cuadro 16-10. Clasificación descriptiva de las cefaleas
(Clasificación Internacional de Cefaleas, segunda edición)**

<p>1. Migraña</p> <ul style="list-style-type: none"> Migraña sin aura Migraña con aura Migraña con aura típica Aura típica con cefalea sin migraña Aura típica sin cefalea Migraña hemipléjica familiar Migraña hemipléjica esporádica Migraña tipo basilar Síndromes periódicos de la infancia que son comúnmente precursores de migraña Vómito cíclico Migraña abdominal Vértigo paroxístico benigno de la infancia Migraña retiniana Migraña complicada Migraña crónica Estado de migraña Aura persistente sin infarto Infarto por migraña Crisis epilépticas desencadenadas por la migraña Migraña probable Migraña probable sin aura Migraña probable con aura Migraña probable crónica <p>2. Cefalea tensional</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea tensional episódica poco frecuente Cefalea tensional episódica poco frecuente asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional episódica poco frecuente no asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional episódica frecuente Cefalea tensional episódica frecuente asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional episódica frecuente no asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional crónica Cefalea tensional crónica asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional crónica no asociada a compromiso de los músculos pericraneales Cefalea tensional probable Cefalea tensional probable episódica poco frecuente Cefalea tensional probable episódica frecuente Cefalea tensional probable crónica <p>3. Cefalea tipo Horton y otras cefalalgias autonómicas trigeminales</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea tipo Horton Cefalea tipo Horton episódica Cefalea tipo Horton crónica Cefalea hemicraneal paroxística Cefalea hemicraneal paroxística episódica Cefalea hemicraneal paroxística crónica Ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) Probable cefalea tipo Horton y otras cefalalgias autonómicas trigeminales Probable cefalea tipo Horton Probable cefalea hemicraneal paroxística Probable SUNCT <p>4. Otras cefaleas primarias</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea tipo picada o lancetazo primaria Cefalea primaria de la tos Cefalea primaria del ejercicio Cefalea primaria asociada con la actividad sexual Cefalea preorgásmica Cefalea orgásmica 	<p>4. Otras cefaleas primarias (cont.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea hípnica Cefalea tipo trueno (thunderclap) Cefalea hemicraneal continua Cefalea nueva diaria persistente <p>5. Cefalea atribuida a traumatismo craneal, cervical, o ambos</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea postraumática aguda Cefalea postraumática aguda atribuida a traumatismo craneal moderado a severo Cefalea postraumática aguda atribuida a traumatismo craneal leve Cefalea postraumática crónica Cefalea postraumática crónica atribuida a traumatismo craneal moderado a severo Cefalea postraumática crónica atribuida a traumatismo craneal leve Cefalea aguda atribuida a traumatismo cervical Cefalea crónica atribuida a traumatismo cervical Cefalea atribuida a hematoma intracraneal traumático Cefalea atribuida a hematoma epidural Cefalea atribuida a hematoma subdural Cefalea atribuida a otros traumatismos craneales, cervicales, o ambos Cefalea aguda atribuida a otros traumatismos craneales, cervicales, o ambos Cefalea crónica atribuida a otros traumatismos craneales, cervicales, o ambos Cefalea poscraneotomía Cefalea poscraneotomía aguda Cefalea poscraneotomía crónica <p>6. Cefalea atribuida a un trastorno vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea atribuida a una ECV isquémica o AIT Cefalea atribuida a una ECV isquémica Cefalea atribuida a un AIT Cefalea atribuida a una hemorragia intracraneal no traumática Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea Cefalea atribuida a malformación vascular no rota Cefalea atribuida a aneurisma sacular Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa Cefalea atribuida a fístula arteriovenosa dural Cefalea atribuida a angioma cavernoso Cefalea atribuida a angiomatosis encefalotrigeminal o leptomenígea (síndrome de Sturge-Weber) Cefalea atribuida a arteritis Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes Cefalea atribuida a angeítis primaria del SNC Cefalea atribuida a angeítis secundaria del SNC Dolor de la arteria carótida o vertebral Cefalea o dolor facial o del cuello atribuido a disección arterial Cefalea posendarterectomía Cefalea posangioplastia de carótida Cefalea atribuida a procedimientos intracraneales endovasculares Cefalea posangiografía Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal Arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de ECV (MELAS) Cefalea atribuida a angiopatía benigna del SNC Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria <p>7. Cefalea atribuida a trastorno no vascular intracraneal</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea atribuida a elevación de la presión del LCR Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a causas metabólicas, tóxicas u hormonales
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Cuadro 16-10. Clasificación descriptiva de las cefaleas
(Clasificación Internacional de Cefaleas, segunda edición) (continuación)**

<p>7. Cefalea atribuida a trastorno no vascular intracraneal (cont.) Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia Cefalea atribuida a disminución de la presión del LCR Cefalea pospunción Cefalea por fístula del LCR Cefalea atribuida a disminución espontánea (idiopática) del LCR Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa Cefalea atribuida a neurosarcooidosis Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa) Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal Cefalea atribuida a incremento de la presión intracraneal o hidrocefalia causada por neoplasia Cefalea atribuida directamente a neoplasia Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa Cefalea atribuida a inyección intratecal Cefalea atribuida a crisis epiléptica Cefalea hemicraneal epiléptica Cefalea poscrisis epiléptica Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I Síndrome de cefalea transitoria y déficit neurológico con linfocitosis en LCR Cefalea atribuida a otra enfermedad intracraneal no vascular</p>	<p>10. Cefalea atribuida a trastornos de la homeostasis (cont.) Cefalea atribuida a HTA Cefalea atribuida a hipotiroidismo Cefalea atribuida al ayuno</p>
<p>8. Cefalea atribuida al uso de sustancias o a su suspensión Cefalea inducida por el uso agudo o exposición a sustancias Cefalea por abuso de fármacos Cefalea como un evento adverso a fármacos crónicos Cefalea atribuida a la suspensión de sustancias</p>	<p>11. Cefalea o dolor facial atribuido a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, lengua, dientes, boca u otra estructura craneal o facial Cefalea atribuida a trastornos del cráneo Cefalea atribuida a trastornos del cuello Cefalea atribuida a trastornos de los ojos Cefalea atribuida a trastornos de los oídos Cefalea atribuida a rinosinusitis Cefalea atribuida a trastornos de la boca o estructuras relacionadas Cefalea o dolor facial atribuido a alteración en la articulación temporomandibular</p>
<p>9. Cefalea atribuida a infección Cefalea atribuida a infección intracraneal Cefalea atribuida a infección sistémica Cefalea atribuida a VIH/SIDA Cefalea posinfección crónica</p>	<p>12. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico Cefalea atribuida a trastorno de somatización Cefalea atribuida a trastorno psicótico</p>
<p>10. Cefalea atribuida a trastornos de la homeostasis Cefalea atribuida a hipoxia hipercapnia, o ambas Cefalea por diálisis</p>	<p>13. Neuralgias craneales y dolor facial Neuralgia trigeminal Neuralgia glossofaríngea Neuralgia del nervio intermediario Neuralgia del nervio laríngeo superior Neuralgia nasociliar Neuralgia supraorbitaria Neuralgias de otras ramas terminales Neuralgia occipital Neuritis óptica Neuropatía óptica diabética Dolor facial o craneal atribuido a herpes zóster Síndrome de Tolosa-Hunt Migraña oftalmopléjica Causas centrales de dolor facial</p>
	<p>14. Otras cefaleas, neuralgias craneales, dolor facial central o primario</p>

diagnóstico diferencial, es un problema crónico que afecta al sexo femenino en 90% de los casos. Se caracteriza por puntos musculares dolorosos a lo largo de todo el cuerpo, los pacientes pueden presentar problemas de sueño en 75%, rigidez matinal en 77%, fatiga en 81%, cefalea en 52%, ansiedad en 47% y depresión en 31% de los casos (Wolfe, 1990).

Muchos autores consideran la cefalea tensional como un espectro de la migraña (Featherstone, 1985) y es muy frecuente que estén asociadas. La mayoría de los pacientes con migraña tienen cefalea tensional, aproximadamente 62% y 25% de los pacientes con cefalea tensional presentan migraña. Una jaqueca puede iniciar como una cefalea tensional, desarrollando características de migraña en la medida que aumenta el dolor.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar un plan terapéutico debe hacerse un diagnóstico preciso, es esencial distinguir la cefalea tensional de

una migraña o de una cefalea secundaria. El tratamiento de la cefalea tensional debe ser multifactorial, teniendo en cuenta los factores psicosociales involucrados en la generación de este tipo de cefalea. Por tanto, la intervención terapéutica no farmacológica es indispensable en el tratamiento de este tipo de dolor de cabeza. Además varios estudios han demostrado que no todos los pacientes con cefalea tensional requieren tratamiento farmacológico.

La prevención de la cefalea tensional consiste en la eliminación de cualquier posible factor desencadenante, como enfermedades dentales, alteraciones en los senos paranasales, condiciones laborales, estrés, postura, problemas en el cuello y hombros, alteraciones alimenticias y del sueño (Bigal, 2001).

Tratamiento agudo

Los pacientes con esta entidad tienden a presentar abuso de analgésicos, lo cual a su vez puede conducirlos a una cefalea crónica. Es indispensable recomendar los analgésicos por periodos cortos, únicamente para el manejo

agudo de los episodios. El tratamiento analgésico está recomendado para los pacientes con cefalea tensional episódica poco frecuente con o sin compromiso de los músculos pericraneales.

El tratamiento farmacológico de los episodios agudos puede hacerse con analgésicos comunes, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o relajantes musculares (Mathew, 2000; Steiner, 2003).

Analgésicos comunes

Un estudio de los efectos del paracetamol comparados con el ácido acetilsalicílico y el placebo, reportó un efecto superior del paracetamol comparado con el ácido acetilsalicílico y el placebo, recomendando el paracetamol como fármaco de primera elección para los episodios de cefalea leve a moderada. Los analgésicos asociados a cafeína o butalbital pueden tener más efectividad en los pacientes con cefalea tensional.

Antiinflamatorios no esteroideos

Varios estudios comparativos indican que las dosis de ibuprofeno son mucho más efectivas que el placebo y tienen una efectividad cercana a la del ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

Profilaxis farmacológica

El tratamiento farmacológico de la cefalea tensional episódica frecuente, con o sin compromiso de los músculos pericraneales, así como la cefalea tensional crónica, está encaminada al uso de fármacos profilácticos. En varios estudios los antidepresivos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la cefalea tensional, siendo los antidepresivos tricíclicos los más eficaces en esta entidad (Steiner, 2003). Los mecanismos por los cuales los antidepresivos previenen la cefalea es incierto y no se relaciona con su efecto antidepresivo. Los antidepresivos son también efectivos en el tratamiento preventivo de muchos estados dolorosos crónicos, independiente de la presencia de depresión, ya que la respuesta preventiva en cefalea, ocurre en dosis inferiores a las utilizadas para obtener efectos antidepresivos (Ayata, 2006). En modelos animales, los antidepresivos potencian los efectos de los opiáceos administrados. Varios ensayos clínicos controlados han demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina a dosis de 25 a 100 mg, observándose que una dosis de 25 mg diarios es bastante efectiva en un número importante de pacientes (Cerbo, 1998). Asimismo se han obtenido buenos resultados con otros antidepresivos, como los inhibidores de la recaptura de la serotonina (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina) y con los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (venlafaxina; Mathew, 2000; Ayata, 2006; Ramadan, 2004). El tratamiento de estos pacientes puede ir desde 2 a 6 meses en promedio. Los pacientes con una cefalea mixta (tensional + migraña) responden mejor a la amitriptilina que al propranolol.

La toxina botulínica inyectada en los músculos pericraneales comprometidos ha demostrado ser de utilidad en el manejo de pacientes con cefalea tensional (Porta *et al.*, 1999).

Profilaxis no farmacológica

El tratamiento no farmacológico más importante se relaciona con la terapia física, incluyendo terapias sedativas con calor y frío, estimulación eléctrica y ultrasonido, corrección de postura, ejercicios de relajación, gimnasia rítmica, yoga y así por el estilo (Holroyd, 1991).

MIGRAÑA

La migraña es una cefalea muy frecuente, afecta aproximadamente a 18% de las mujeres estadounidenses y 6% de los hombres. Hay cerca de 30 000 000 de estadounidenses afectados y se presenta entre los 25 y 55 años de edad (Lipton *et al.*, 1994).

El término migraña tiene origen francés y viene de la palabra griega *hemicrania* que quiere decir media cabeza. Aunque el dolor puede presentarse hemicraneal, 40% de las cefaleas de tipo migraña son bilaterales desde su inicio, otro 40% es siempre hemicraneal y aproximadamente 20% de los pacientes presentan una cefalea que inicia en un lado de la cabeza y después se generaliza.

La migraña es una forma de cefalea que se acompaña de náuseas, fotofobia y sonofobia. Puede estar precedida por un aura, que es un síntoma visual, del lenguaje o sensitivo. El paciente también puede experimentar el aura en forma aislada, es decir sin cefalea, a esta forma de migraña se le denominaba antes migraña equivalente. Russel en 1996 divide a la cefalea tipo migraña con aura y sin aura, como dos entidades diferentes. En un estudio poblacional, 64% de los pacientes con migraña tenían migraña sin aura, 18% tenían migraña con aura, 13% tenían ambos tipos de migraña y el restante 5% tenía aura sin cefalea. De tal manera que 31% de los pacientes con migraña, tenían aura en algún momento. La frecuencia media de migrañas en algunos estudios es de aproximadamente 1.5 ataques por mes y la duración media es de 24 h. Cerca de 66% de los ataques de migraña en mujeres y 50% de los ataques en hombres duran más de 24 h. Por lo menos 10% de los pacientes tienen ataques semanales y 20% tienen ataques que duran por lo menos 2 a 3 días. Un 5% de la población general tiene por lo menos 18 días de migraña al año. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud califica a la migraña severa como una de las entidades más discapacitantes junto a la cuadriplejía, la psicosis, y la demencia. Esto se traduce en que un día de migraña severa es tan discapacitante como un día de cuadriplejía (Menken *et al.*, 2000). En EUA se considera que los pacientes con migraña pasan 112 000 000 días en la cama como consecuencia del dolor y su calidad de vida está severamente comprometida (Hu *et al.*, 1999; Dahlof y Solomon, 1998). El cuestionario Midas es importante para calificar el grado de discapacidad (cuadro 16-11).

La migraña afecta a 12% de los adultos en países occidentales. Aproximadamente 90% de los pacientes con migraña presentan un dolor de moderado a severo, 75%

Cuadro 16-11. Cuestionario Midas

1. ¿Cuántos días durante los últimos 3 meses faltó al trabajo o al colegio como consecuencia de una crisis de dolor de cabeza? _____ días.
 2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo su productividad a la mitad o más como consecuencia del dolor de cabeza? (no cuente los días que faltó al trabajo o al colegio en la pregunta 1) _____ días.
 3. ¿Cuántos días durante los últimos 3 meses dejó de hacer quehaceres de la casa por el dolor de cabeza? _____ días.
 4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujeron sus quehaceres de la casa en la mitad o más por su dolor de cabeza? (no incluya días contados en la pregunta 3 donde usted dejó de hacer quehaceres de la casa) _____ días.
 5. ¿Cuántos días durante los últimos 3 meses usted faltó a actividades familiares, sociales o de descanso por su dolor? _____ días.
- Puntaje total: _____ días

A. ¿Cuántos días de dolor presentó en los últimos 3 meses? (si el dolor duró más de un día, cuente cada día) _____ días.

B. En una escala de 0 a 10, qué tan fuerte fue su dolor de cabeza (donde 0 = no dolor y 10 = el dolor más fuerte que puede tenerse).

Grado	Definición	Puntaje
I	Discapacidad mínima o poco frecuente	0 a 5
II	Discapacidad mediana o poco frecuente	5 a 10
III	Discapacidad moderada	11 a 20
IV	Discapacidad severa	Más de 21

(Stewart, 1995).

de la población de pacientes con este tipo de cefalea se incapacita en forma importante durante el episodio de dolor y 25% de los pacientes requieren de reposo en cama durante la cefalea.

CLASIFICACIÓN DE LAS MIGRAÑAS

El *Headache Classification Committee*, perteneciente a la *International Headache Society* en el 2004, presentó criterios diagnósticos para la migraña que se han mencionado en forma exhaustiva.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Para el entendimiento de la fisiopatología de la migraña, es necesario conocer algunos aspectos anatómicos y fisiológicos que están íntimamente relacionados con el dolor. Las nuevas investigaciones en genética y la naturaleza hereditaria de la migraña también han contribuido en forma importante a entender los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de dolor de cabeza.

Rodeando los grandes vasos cerebrales, los vasos piales, los senos venosos y la duramadre, hay un plexo de fibras fundamentalmente no mielínicas, que se origina de la rama oftálmica del ganglio trigémino y en la fosa posterior de la primera y segunda raíces dorsales cervicales. Las fibras trigeminales que inervan los vasos cerebrales se originan de neuronas del ganglio trigémino, que a su vez contiene dos sustancias importantísimas en la fisiopatología de la migraña que se denominan sustancia P y el

péptido relacionado con el gen de la calcitonina conocido con las siglas en inglés de "CGRP" (*calcitonin gene-related peptid*). Las dos sustancias son liberadas tanto en animales de experimentación como en humanos, cuando se estimula el ganglio del trigémino.

Estas conexiones anatómicas explican por qué el dolor en la migraña está tan circunscrito a áreas inervadas por la primera rama del nervio trigémino y por qué en la migraña también se presenta dolor en la nuca, teniendo éste relación con las raíces cervicales que también desempeñan un papel importante en toda su fisiopatología (Goadby *et al.*, 2002).

La migraña tiene un factor genético importante y su componente familiar es muy evidente. La variante hemiplejía familiar, por ejemplo, está ligada al cromosoma 19p13 y se han identificado tres genes *CACNA 1A(1)*, *ATP1A2(2)*, *SCN1A(3)* cuyas mutaciones están directamente asociadas a este tipo de migraña. El gen *CACNA* está también relacionado con la ataxia cerebelosa episódica. La presencia de la migraña en algunos trastornos mitocondriales como el Melas comenzó a sembrar la inquietud de que éste pudiera tener también un componente genético. Por otra parte la mutación del gen *CACNA* también tiene relación con los canales de Ca tipo P que a su vez regulan la liberación de 5-hidroxitriptamina. Una disfunción a nivel de estos canales puede producir una predisposición a la migraña o bloquear los mecanismos para autocontrol del dolor. El magnesio a su vez también interactúa con los canales de calcio y se ha observado que hay deficiencia de magnesio en la corteza cerebral de los pacientes con migraña. La migraña puede ser parte de un espectro de las canalopatías como son la

parálisis periódica familiar, la paramiotonía congénita, y la ataxia cerebelosa episódica.

El aura en los pacientes con migraña es otro fenómeno que se ha estudiado en forma extensa, está asociada a una disminución en el flujo sanguíneo cerebral que se expande a todo lo largo de la corteza cerebral, a una velocidad de 2 a 3 mm/min. Este cambio en el flujo comienza en la región occipital y se va expandiendo a todo el hemisferio cerebral sin respetar un territorio arterial determinado. La disminución en el flujo sanguíneo puede estar precedida de una fase de hiperemia. Durante la disminución en el flujo, la respuesta de la vasodilatación a los niveles elevados de CO₂ no se da, pero sí a los cambios en la presión arterial. Leao, un neurofisiólogo brasileño, encontró que un estímulo nocivo a la corteza cerebral de conejos, producía una disminución en la actividad eléctrica cortical, que se movía a una velocidad de 2 a 3 mm/min (Leao, 1944). La hipoperfusión cerebral que se esparce a todo lo largo de la corteza, la depresión de Leao y el escotoma coinciden, teniéndose la teoría de que todos estos mecanismos están relacionados. La disminución de magnesio en la corteza y los canales de calcio pueden tener también relación con el fenómeno de depresión de Leao.

La migraña con aura por su parte también puede estar asociada a un fenómeno de hiperexcitabilidad neuronal que incluye aminoácidos excitatorios, como el glutamato y posiblemente el aspartato. La migraña con aura es

más que una disfunción neuronal que un fenómeno isquémico, ya que casi nunca durante el aura hay isquemia.

El fenómeno de extravasación de proteínas plasmáticas en la migraña descrito por Moskowitz es también interesante. Él sugiere que el dolor en el paciente con migraña puede ser debido a un proceso inflamatorio no infeccioso. La liberación de sustancia P, del péptido CGRP y de una neurocina A secundaria a la estimulación del nervio trigémino, lleva a vasodilatación, extravasación de plasma y a un proceso inflamatorio estéril. También durante todo este proceso inflamatorio se produce actividad plaquetaria. La administración de sumatriptán, o dihidroergotamina previene la extravasación de albúmina.

El tallo encefálico también desempeña una función importante en la fisiopatología de la migraña. En animales de experimentación la estimulación del núcleo cerúleo (núcleo noradrenérgico por excelencia) reduce el flujo sanguíneo cerebral, y esta reducción es máxima en la corteza occipital. A su vez estimulando los núcleos del rafe mediano, que contienen serotonina, aumenta el flujo sanguíneo. Los anteriores hallazgos han cobrado interés al observarse mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) y en humanos, la activación de la sustancia gris periacueductal en la región de los núcleos del rafe y la región dorsolateral del puente cerca al núcleo cerúleo (figura 16-1) en un paciente con un cuadro de migraña con aura. Se ha visto que la colocación de un electrodo

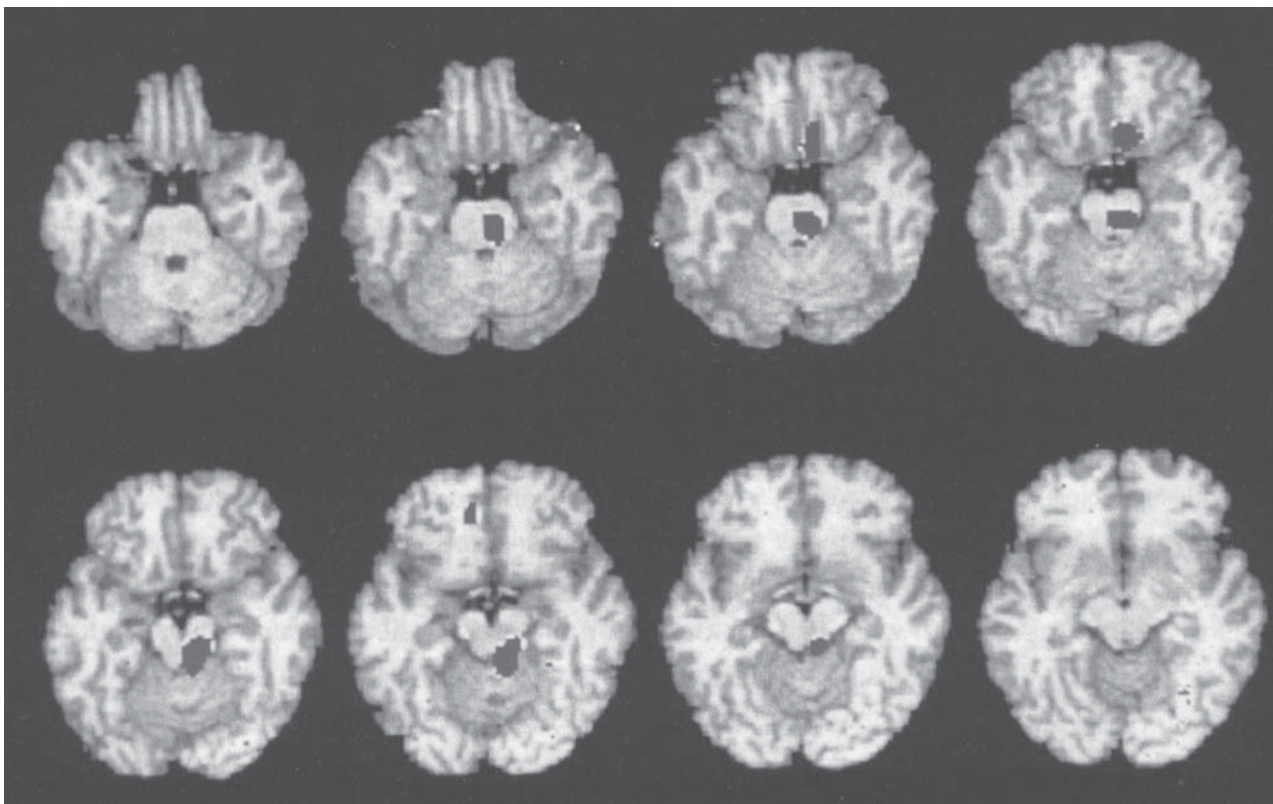


Figura 16-1. TEP cerebral. Activación del tallo cerebral durante un ataque de migraña. (Weiller *et al.*, 1995).

en la región periacueductal puede también generar un cuadro de migraña. A su vez las células en esta localización, también se activan al estimularse el seno sagital superior.

A la serotonina también se le ha relacionado con la migraña. Hace mucho se demostró que la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindol acético, un metabolito de la serotonina estaba aumentado en pacientes con migraña. También se observó una disminución de la 5-HT (5-hidroxitriptamina) en las plaquetas de pacientes con este tipo de cefalea. La disminución de 5-HT puede producir ataques de migraña, mientras que la inyección de 5-HT puede abortar un ataque de migraña. Los receptores de 5-HT son responsables de la vasoconstricción de los vasos intracraneales. A raíz de estos hallazgos se desarrolló el sumatriptán, un fármaco utilizado en la migraña. Por lo menos existen siete clases de receptores de 5-HT: 5-HT₁, 5HT-2, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. En humanos hay cinco subtipos de receptores 5-HT₁: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. Los triptanos actúan a nivel de estos subtipos de receptores. En la actualidad los subtipos de receptores 5-HT_{1B/D} es donde más actúan los triptanes, como agonistas (Feinuk *et al.*, 1991).

Aunque el mayor conocimiento de la anatomía, la fisiología y la genética en todo el proceso de la migraña ha contribuido a un mayor entendimiento de la fisiopatología y a un mejor tratamiento de los pacientes con migraña, todavía es necesario entender más a fondo toda la compleja neurobiología de esta entidad, para ofrecer un mejor manejo a los pacientes con esta enfermedad.

Diagnóstico

La migraña es una forma de cefalea primaria que combina síntomas neurológicos, gastrointestinales y autonómicos. No es poco común encontrar pacientes que han tenido menos de tres episodios de migraña en la vida. Es decir que pueden presentarse pacientes con un episodio de migraña en toda su vida, como también pacientes que presentan una migraña diaria. La historia familiar de la migraña como se ha discutido antes es importante y las posibilidades de que un hijo, cuyos padres estén afectados por este tipo de cefalea presenten la enfermedad, es de 70%, de 45% si uno de los padres tiene antecedentes de migraña y de 30% cuando parientes cercanos la presentan (Lawrence, 1987).

Mucho se ha hablado sobre la personalidad de los pacientes con migraña, la verdad es que no existe una clara evidencia de que los pacientes con este tipo de cefalea tengan algunos rasgos característicos de personalidad. En niños se ha observado que quizá presentan más trastornos del sueño, que se observan con más frecuencia terrores nocturnos y dolores abdominales. Los niños con migraña son más tensos, sensibles, temerosos y vulnerables a la frustración. Dentro de las comorbilidades más frecuentes con la migraña figuran la ansiedad y la depresión. El paciente con migraña tiene 12 veces más posibilidades de desarrollar ataques de ansiedad que las personas normales y cuatro veces más posibilidades de desarrollar una depresión mayor (Breslau y Davis, 1992). La comor-

bilidad con epilepsia es un tema que se ha venido tratando continuamente en los últimos 100 años. La estrecha asociación entre la migraña y la epilepsia es importante. Aunque la epilepsia puede desencadenar cefaleas y el aura de la migraña puede desencadenar convulsiones, en muchos pacientes con migraña y epilepsia estas dos patologías se presentan independientemente sin relacionarse.

Los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes con migraña, aproximadamente 90% de los enfermos presentan náuseas, 75% vomitan en alguno de los ataques y hay episodios de diarrea en 20% de los casos (Lance y Anthon, 1966). Un 80% de los pacientes les molesta la luz y prefieren mantenerse en un ambiente oscuro, la luz la perciben como exageradamente brillante y les genera más dolor (Selby y Lance, 1960). Un 80% de los pacientes presenta también sonofobia. Los sonidos los oyen más intensamente y les molestan. Hay hiperestesia de la cara y del cuero cabelludo en 66% de los pacientes con migraña, incluso les incomoda acostarse del lado donde presentan los síntomas o les molesta peinarse.

Los pacientes con migraña pueden presentar síntomas autonómicos, pueden hacer asimetría en el tamaño de las pupilas, y presentar hipotensión ortostática; hay una mayor tendencia a los desmayos. Se puede presentar oliguria antes de los ataques y 30% presenta poliuria. Pueden aumentarse los niveles de sodio sérico y las proteínas pueden disminuir. Las situaciones de estrés aumentan las posibilidades de una migraña, pero los momentos de mayor relajación después de semanas prolongadas de mucho estrés también desencadenan el dolor. Por eso son comunes las migrañas de fin de semana. La privación de sueño es un factor que puede desencadenar ataques de migraña como también el sueño contribuye a aliviar los episodios de dolor.

El ayuno también se ha visto que puede ser un factor que desencadena episodios de jaqueca. Algunos alimentos como el queso, los chocolates, alimentos altos en grasa, los embutidos o las naranjas, podrían producir dolor de cabeza en algunos pacientes. Mucho se ha hablado sobre los alimentos con alto contenido de tiramina como desencadenantes de dolor. La realidad es que no hay estudios que verdaderamente confirmen esta hipótesis, incluso tampoco hay mayor certeza de que el chocolate genere migraña (Gibb *et al.*, 1991). En la actualidad el manejo de la jaqueca, restringiendo alimentos no se le ha encontrado mayor aplicación, por lo menos en adultos. Sin embargo, es prudente que el paciente discontinúe el alimento o bebida que esté seguro que le genera un episodio de jaqueca (Lance y Goadsby, 2005). Los vasodilatadores como el alcohol, la nitroglicerina, la histamina y la prostaglandina E₁, pueden precipitar episodios de dolor, como también los cambios barométricos.

El periodo menstrual es bien evidente que puede desencadenar un cuadro de migraña hasta en 60% de los casos. Para que se haga el diagnóstico de una migraña menstrual es necesario que el dolor se presente dos días antes o tres después del sangrado menstrual. Aproximadamente 40% de las mujeres con migraña no encuentran ninguna correlación entre la menstruación y su cefalea (Silberstein, 1999). Para el tratamiento se utilizan los derivados

del ergot y los triptanes. Para el manejo profiláctico de las migrañas menstruales pueden utilizarse además, los inhibidores de la recaptación de la serotonina, los bloqueadores del calcio y un complemento de magnesio. Estudios recientes han evidenciado que la aplicación de gel de estradiol del día 2 a 5 del periodo menstrual, puede ser útil para el manejo de la migraña menstrual (Martin, 2004). También la administración de algunos triptanes como el naratriptán a una dosis de 1 mg dos veces al día, sumatriptán 25 mg tres veces al día, frovatriptán 2.5 mg dos veces al día o zolmitriptán 2.5 mg dos veces al día pueden ser efectivos. Es también recomendable el uso de antiinflamatorios no esteroideos de acción prolongada. El embarazo alivia las migrañas en 60% de las pacientes.

Hay patologías que se asocian a las migrañas y vale la pena mencionarlas: el síndrome de Melas por ejemplo es una miopatía mitocondrial, se hereda a través de la madre, comienza en la niñez y para su diagnóstico deben reunirse las siguientes características clínicas: episodios que simulen un evento cerebrovascular antes de los 40 años, una encefalopatía acompañada de convulsiones y demencia, evidencia de una miopatía mitocondrial con acidosis láctica y presencia de fibras rojas rasgadas. Por lo menos dos de las siguientes características deben estar presentes: desarrollo temprano normal, cefaleas recurrentes y vómito también recurrente. Muchos pacientes tienen intolerancia al ejercicio, debilidad de las extremidades, baja estatura, pérdida de la audición y proteínas elevadas en el LCR. La resonancia magnética de cerebro muestra múltiples infartos cerebrales que evolucionan hacia una atrofia cerebral generalizada.

El CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) es una enfermedad rara que compromete el sistema arterial a nivel del sistema nervioso, es hereditaria, asociada al cromosoma 19. Clínicamente se presenta como eventos cerebrovasculares isquémicos, demencia en 90% de los casos, migraña con aura en 22% de los pacientes y depresión. La asociación entre migraña y un anticoagulante lúpico (anticuerpos antifosfolípidos) se ha informado (Levine *et al.*, 1987) y puede tener relación con una enfermedad cerebrovascular (Hering *et al.*, 1991). No se ha encontrado asociación entre la migraña y niveles de anticardiolipina.

Se ha informado de cierta relación entre un foramen oval permeable y la presencia de migraña: Anzola en 1999 demostró que en 48% de los pacientes con migraña con aura, y 23% de aquellos con migraña sin aura tenían un foramen oval permeable. El autor atribuye la mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en pacientes con migraña con aura a la presencia de embolias paradójicas (Anzola, 1999). En la actualidad no hay estudios controlados que lo demuestren.

La relación con malformaciones arteriovenosas es también un tema de controversia, Monteiro *et al.*, en 1993 revisaron las historias de 51 pacientes con malformaciones arteriovenosas y encontraron que 47% de estos pacientes sufrían de migrañas y que el sitio del dolor correlacionaba bien con el lado de la malformación, los autores sugieren estudios prospectivos para aclarar esta

situación. Es evidente que algunas malformaciones arteriovenosas o disecciones carotídeas pueden comportarse con los síntomas típicos de una migraña con aura (Monteiro, 1993).

Las migrañas pueden agravarse por cuadros de hipertensión, hipertiroidismo, aldosteronismo e hiperlipidemia y el control de estas patologías puede mejorarlas.

Fases de las migrañas

Síntomas premonitorios

Los primeros síntomas de una migraña los puede referir el paciente 24 h o más, antes de presentarse el cuadro y se observan en 60% de los pacientes con este tipo de cefalea. Puede haber cambios en el temperamento o comportamiento, como irritabilidad o depresión, cambios cognitivos, hiperactividad, falta de concentración, cansancio, espasmo de músculos de la nuca, deseo imperioso de dulces o chocolates, bostezos frecuentes, orinar seguido, sed, diarrea o estreñimiento (Young y Silberstein, 2006). De todos estos síntomas, los más frecuentes predictores de migraña fueron el cansancio, la falta de concentración y el espasmo de músculos de la nuca, siendo el síntoma más confiable el bostezo. Todos estos síntomas premonitorios muy seguramente tienen su origen en el hipotálamo, tal vez como resultado de cambios en la transmisión monoaminérgica.

AURA

El aura casi siempre se desarrolla en un tiempo de 5 a 20 min y tiene una duración promedio de 60 min. Puede ser visual, sensitiva (figura 16-2), motora e inclusive puede comprometer el lenguaje u otros síntomas que sugieran un compromiso del tallo.

El aura visual es la más común en los pacientes que presentan aura, se observa en 99% de los enfermos. En la migraña, el dolor puede preceder al aura, o el aura puede preceder al dolor; también puede presentarse simultáneamente o el aura puede ocurrir en forma aislada. El aura es raro que se repita de manera frecuente, cuando esto ocurre se trata de un estado de aura, en cuyos casos debe descartarse otra patología (Young y Silberstein, 2006). Se origina con mucha frecuencia en la corteza visual del lóbulo occipital. Las alucinaciones visuales o los escotomas son parte del ataque de migraña en 66% de los pacientes. El escotoma de Lashley o teicopsia que deriva del griego *teichos* que significa muralla, es un escotoma que parece una fortificación amurallada. Este escotoma es más a menudo blanco que de color y es centelleante (figura 16-3). Se expande a todo lo largo del campo visual alterando la visión. También pueden presentarse fopsia, que son manchas, puntos, líneas, o figuras geométricas. Estos fenómenos visuales pueden moverse a lo largo del campo visual, cruzando la línea media. También pueden observarse alucinaciones visuales o distorsiones visuales.

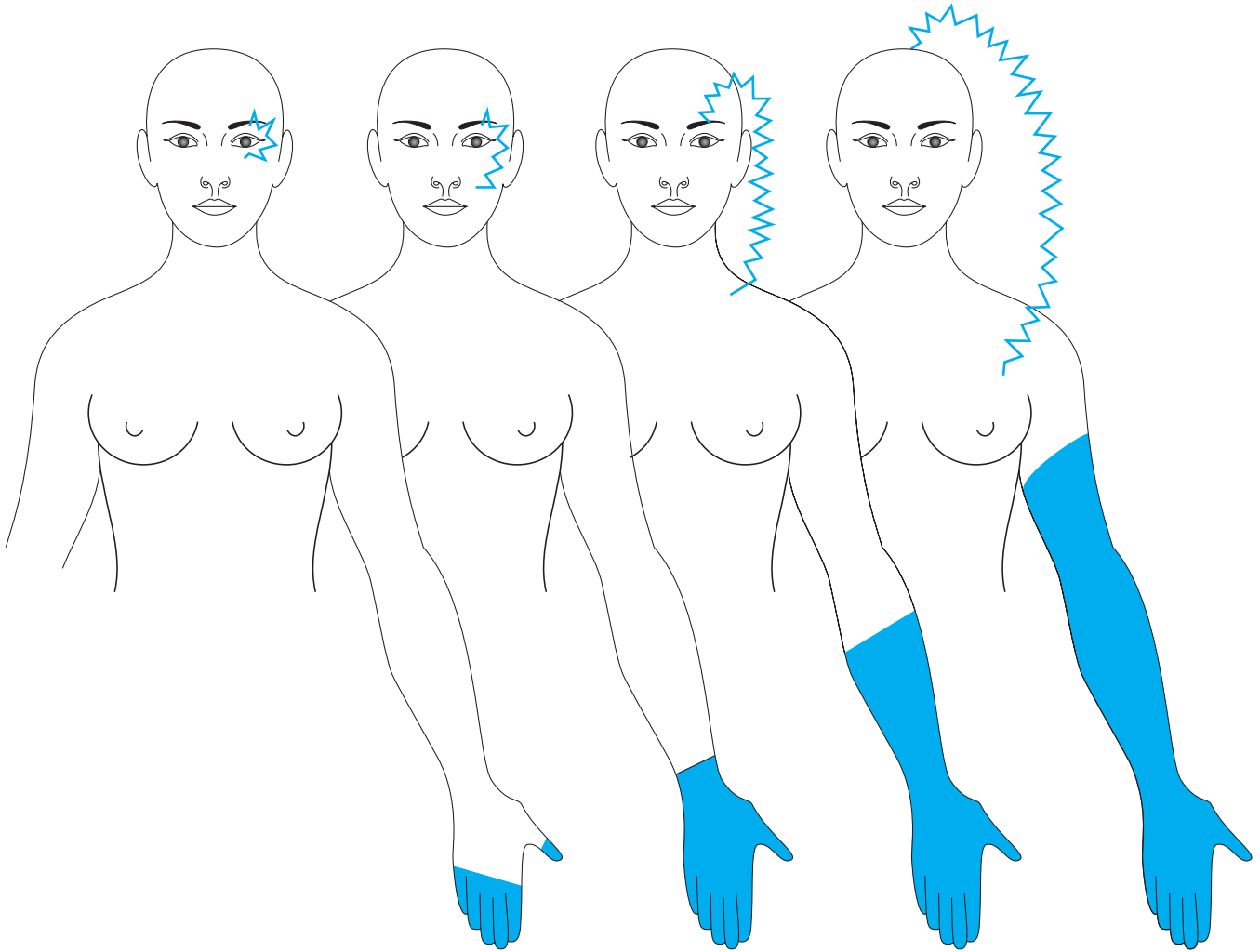


Figura 16-2. Parestesias, la segunda causa más común de aura en una migraña. (Stephen, 1998).

Pueden verse metamorfopsias (alteración en el tamaño de los objetos observados), micropsias o macropsias, puede presentarse una visión de mosaico con la imagen de figuras fracturada en pedazos o una visión que pareciera estuviera haciéndosele acercamiento con una cámara, es decir, las imágenes aumentan o disminuyen. Un síndrome raro pero que también debe mencionarse es el síndrome de Alicia en el país de las Maravillas, que consiste en que el paciente puede tener la sensación de una distorsión de su cuerpo, sentirlo muy grande o muy pequeño, sentir los dedos muy largos o las piernas muy pequeñas, por ejemplo. Este síndrome puede ocurrir en todas las edades, aunque es más común en los niños.

Muchos pacientes identifican el defecto visual como unilateral; sin embargo, prestando más atención a este fenómeno, se dan cuenta que es un defecto visual homónimo. También pueden confundir el fenómeno visual con un cuadro de diplopía, visión borrosa o desenfocada. El

enfermo puede observar la mitad de los rostros, situación que se presenta por visión borrosa de una hemicara. Es importante anotar que algunos pacientes que presentan auras bien elaboradas pueden ser muy sensibles a ciertos estímulos visuales e incluso precipitar un cuadro de migraña. Estos estímulos pueden ser destellos de luz brillante, pantallas de computadora, televisión, destello fotográfico, reflejo del sol y demás.

Otras formas de aura pueden comprometer el lóbulo parietal produciendo fenómenos sensitivos caracterizados por parestesias (fenómenos positivos) usualmente seguidos de hipoestesia (fenómenos negativos) que pueden iniciarse en la mano y ascender hacia el antebrazo y el brazo, luego la cara, los labios y la lengua. Puede incluso comprometerse la sensibilidad del miembro inferior. El fenómeno sensitivo rara vez ocurre en forma aislada y es seguido de un aura visual. Este fenómeno sensitivo ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de los tipos

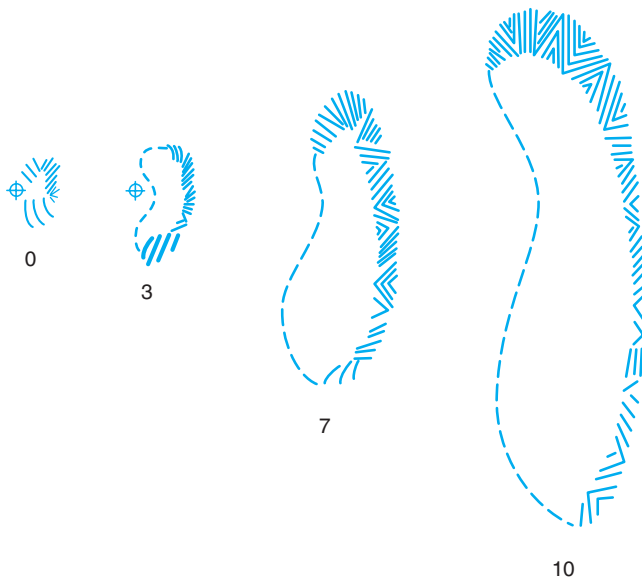


Figura 16-3. Aura de Lashley.

de aura. Pueden presentarse también fenómenos de *déjà vu* o *jamais vu*, pueden observarse cuadros que remedan pesadillas e incluso estados de delirio. Una amnesia global transitoria también puede ser la manifestación de una migraña, la cefalea que la sigue si se presenta, es leve. Los pacientes a menudo se hacen la misma pregunta durante el ataque de migraña.

Los síntomas motores ocurren en 18% de los pacientes y están asociados a síntomas sensitivos. Una debilidad real es rara y siempre es unilateral. Algunas formas de ataxia sensorial pueden presentarse y se confunden con debilidad. Algunos movimientos hiperkinéticos como coreas también han sido informados. Cuadros de afasia no fluida o fluida también se pueden presentar en 17 a 20% de los pacientes; sin embargo, la tendencia es que la afasia sea más no fluida, teniendo el paciente dificultad para encontrar las palabras.

DOLOR

La migraña aunque tiene una alta incidencia, es todavía subdiagnosticada y confundida con cuadros de sinusitis o problemas visuales. El dolor es típicamente pulsátil y unilateral en 60% de los pacientes; también puede ser bilateral y de hecho lo es en 40% de los enfermos; en 20% de los casos es persistentemente del mismo lado (Selby y Lance, 1960). Puede comenzar en un lado y generalizar, o ser retroocular o iniciar en el ángulo interno del ojo o ser frontotemporal. Se puede irradiar a la región occipital y de la nuca o iniciar allí, es importante anotar que la localización occipital o nugal de una cefalea no es siempre tensional y de hecho puede corresponder a una migraña. El dolor puede localizarse en la cara y producirse dolor en las encías y la nariz, puede presentarse sensibilidad en los dientes. El dolor puede cambiar

de lado, puede ser no pulsátil, puede comprometer la cara, puede no presentar náuseas o síntomas autonómicos. El inicio del dolor aunque puede ser a cualquier hora del día o la noche, con frecuencia se presenta en las mañanas al despertar. El inicio del dolor puede ser gradual y puede durar entre 4 y 72 h. El dolor se describe como pulsátil en 85% de los pacientes y empeora con la actividad física o con el movimiento de la cabeza. El término pulsátil en ocasiones no es bien entendido por los pacientes y debe aclarárseles, la pregunta debe ser, si el dolor pulsa como el corazón. A menudo puede iniciar no pulsátil y en la medida que aumenta, se hace pulsátil. Las náuseas están presentes en 90% de los casos, mientras el vómito se observa en 33% de los pacientes y muchos enfermos refieren alivio del dolor con el vómito. La migraña está acompañada de fotofobia, sonofobia u osmofobia. Los pacientes se sienten más tranquilos en un ambiente oscuro y tranquilo, prefieren estar recostados. La migraña puede iniciar como un dolor súbito de tipo picada referido en ocasiones como "pica hielo". El dolor puede durar segundos (cuadro 16-12).

Otros síntomas sistémicos incluyen sensación de nariz tapada, anorexia, aumento en el apetito, tenesmo, dolores abdominales, palidez o enrojecimiento de la cara, hipersensibilidad del cuero cabelludo, prominencia de vasos ya sean arteriales o venosos en el área temporal. Se observa también sensación de calor o diaforesis, hay tensión o espasmo a nivel nugal. El paciente puede presentar problemas en la concentración. El dolor puede acompañarse de depresión, ansiedad, fatiga o irritabilidad. Puede presentarse mareo y sensación de pérdida de la conciencia. Puede observarse hipertensión arterial durante los episodios de dolor.

FASE DE RESOLUCIÓN

La fase de terminación de la migraña tiene varias características, el paciente puede sentirse cansado, irritable o puede presentar fallas en la concentración y depresión. Puede quedar una hipersensibilidad a nivel del cuero cabelludo. Otros pacientes pueden sentirse muy bien, eufóricos y con mucha energía.

Cuadro 16-12. Síntomas más frecuentes en la migraña

Pulsátil	80%
Unilateral	61%
Moderada a severa	97%
Empeora con la actividad	95%
Náuseas	87%
Vómito	56%
Fotofobia	80%
Sonofobia	80%
Alodinia	65%
Congestión nasal	70%
Dolor nugal	65%
Dolor tipo picada	40%
Síntomas oculares	
Tipo racimo	5%

(Young, 2006).

VARIANTES DE LA MIGRAÑA

Migraña hemipléjica

La migraña hemipléjica es de tipo familiar y se hereda como carácter autosómico dominante, se produce por una mutación en el gen *CACNA 1A* del cromosoma 19 en 55% de los casos. Este tipo de migraña es conocida, como migraña hemipléjica familiar tipo 1, o por una mutación en el gen *ATP1A2* del cromosoma 1 en 15% de los pacientes y es conocida como migraña familiar tipo 2 (Dichgans *et al.*, 2005). Existen casos esporádicos de migraña hemipléjica no familiar. Los familiares pueden tener migrañas no hemipléjicas. La migraña hemipléjica se asocia a cuadros de afasia u otros síntomas que se originen en la corteza cerebral. El déficit motor es transitorio en la mayor parte de los casos, aunque puede durar más que la cefalea y hasta varios días. La migraña hemipléjica inicia en la niñez y puede ser del mismo lado de la cefalea o del lado contralateral. Se puede asociar a trastornos sensitivos o problemas del lenguaje. Los estudios de RM de cerebro realizados en estos pacientes no demuestran ninguna anomalía, el flujo sanguíneo cerebral se ha demostrado que puede estar disminuido en los casos estudiados.

En niños, este tipo de migraña puede ser reemplazada por formas de migraña más comunes en la edad adulta. Los ataques los puede precipitar un traumatismo craneoencefálico leve.

La flunarizina parece tener utilidad en la reducción de los episodios de migraña hemipléjica. En estos pacientes puede observarse anomalía del EEG o del LCR, observándose pleocitosis.

Migraña basilar

Los síntomas de la migraña basilar o de Bickerstaff, están originados en el tallo encefálico, y están caracterizados por disartria, vértigo y ataxia en 25% de los pacientes. Otros síntomas frecuentes son los visuales bilaterales, que pueden llevar a pérdida bilateral de la visión. Esta disfunción del tallo encefálico puede llevar al paciente a episodios de pérdida de la conciencia, ataques sincopales o ataques de caída (*drop attacks*). El paciente también puede desarrollar episodios de gran somnolencia. Se pueden presentar síntomas sensitivos bilaterales que pueden afectar la lengua y los labios. Los síntomas pueden durar unos 45 min y son seguidos de una cefalea occipital. El cuadro se acompaña de vómito persistente. La migraña basilar rara vez se presenta hasta la edad media de la vida y a menudo es reemplazada por una migraña con aura. En casos de vértigo se ha informado de algunos pacientes que pierden la audición. Este tipo de migraña es común en la niñez y en la adolescencia, rara vez inicia en la edad adulta. Siempre debe realizarse un EEG para descartar actividad epileptiforme, una RM de cerebro e inclusive un angioTAC o angioresonancia, son importantes para descartar una malformación arteriovenosa o un tumor cerebral (Sturzenegger y Meienberg, 1985).

Migraña oftalmopléjica

Ésta es una forma de migraña rara, cuya fisiopatología siempre ha sido difícil de entender. La relación entre el compromiso del par craneal y la cefalea no son claros. Es frecuente tanto en hombres como en mujeres. Característicamente se presenta como un episodio severo de dolor retroocular seguido de un compromiso del III par craneal, llevando a ptosis, midriasis y desviación del globo ocular hacia afuera y hacia abajo. Puede también verse afectado el VI o el IV par craneal. La oftalmoplejía puede durar 3 a 4 días aunque puede estar presente hasta por un mes. A estos pacientes se les debe hacer una RM de cerebro, TAC e incluso angioTAC o angioresonancia, para descartar malformaciones vasculares o tumores. En el diagnóstico diferencial deben considerarse un síndrome de Tolosa Hunt, una oftalmoplejía diabética o una apoplejía hipofisaria. Puede observarse un síndrome de Horner o una midriasis aislada. La RM de pacientes con migraña oftalmopléjica puede mostrar una toma del gadolinio en la cisterna del par comprometido. Esto ha llevado a pensar que esta entidad corresponda más a una neuropatía desmielinizante recurrente (Schwedt y Dodick, 2006).

Aura migrañosa sin cefalea

Este tipo de migraña en la cual se presenta un aura sin cefalea, se conocía hace algunos años como migraña equivalente o migraña acefálica. Los criterios diagnósticos están descritos en la clasificación de las migrañas. La cefalea puede estar ausente o tener una intensidad muy leve. El 98% de los pacientes con este tipo de cefalea presentan síntomas visuales. Éstos son binoculares en 71% de los pacientes, 30% en algunas series, presenta otros síntomas como disartria, síntomas sensitivos o episodios de afasia. Los síntomas duran entre 15 min y 1 h. Dentro del diagnóstico diferencial deben considerarse varias patologías, como una isquemia cerebral transitoria, una trombosis cerebral, una embolia, un síndrome de la subclavia ladrona, policitemia, o un síndrome antifosfolípido.

En pacientes en los cuales este tipo de migraña aparezca después de los 40 años, sin antecedentes previos de cefalea, se debe ser en especial cuidadoso y descartar otras patologías como eventos cerebrovasculares, malformaciones vasculares, tumores o eventos epilépticos. Cuando los síntomas visuales no son los característicos de una migraña, también hay que tener cuidado con el diagnóstico.

Migraña retiniana y ceguera monocular

Se considera que ésta es una forma de migraña con aura. Se pierde la visión en un ojo y es importante diferenciarla de la pérdida de la visión de tipo hemianopsia homónima, que se observa en las migrañas con aura. El aura se presenta, durante segundos o minutos previos al episodio de dolor, por lo general es retroocular. La prevalencia de este tipo de migraña es de 1 en 200 pacientes. El mecanismo fisiopatológico se ha descrito como un espasmo a nivel de vasos de la retina o arteria oftálmica. Algunos

autores han querido denominar a este tipo de migraña no como retiniana, sino como una migraña de la vía visual anterior, ya que no sólo puede comprometerse la retina sino también el nervio óptico. El diagnóstico diferencial debe hacerse con episodios de amaurosis fugaz, debidos a eventos vasculares (Tomsak y Jergens, 1987).

Vértigo benigno paroxístico de la niñez

En niños pueden ocurrir vértigos episódicos acompañados de nistagmo. Se han encontrado algunos hallazgos comunes con cuadros de migraña, por lo cual han sido considerados estos vértigos como una migraña equivalente. Estos niños pueden desarrollar cuadros de migraña o vómitos cíclicos. Algunos autores han considerado estos episodios vertiginosos como precursores de una migraña basilar.

Vértigo por migraña del adulto

Este cuadro es básicamente la asociación de cuadros vertiginosos con migrañas. Estos pacientes no presentan síntomas compatibles con cuadros de origen coclear. El vértigo no se precipita con movimientos de la cabeza (Slater, 1979). Guarda algunas características comunes con cuadros de migraña como el predominio en el sexo femenino, antecedentes familiares, tendencia a desencadenarse el episodio con la privación de sueño, la exposición al alcohol o situaciones de estrés.

Migraña confusional

Este cuadro confusional se presenta en forma de aura, y la cefalea puede ser menor y de muy leve intensidad. El cuadro confusional se presenta como un episodio de inatención, distractibilidad, dificultad para mantener una conversación y otras actividades motoras.

Migraña acompañada de estupor

Aunque esta forma de migraña es rara, puede observarse, e inicia con un cuadro sincopal, o deterioro progresivo de la conciencia. Se asocia a episodios de hipotensión ortostática; el paciente puede llegar hasta el estupor o el coma (Selby y Lance, 1960). Ocasionalmente se confunde con una migraña basilar, por los síntomas que preceden la jaqueca, como son la disartria, ataxia, parestesias o dilatación pupilar; el bajo flujo no está limitado al tallo encefálico, sino a toda la corteza.

COMPLICACIONES DE LA MIGRAÑA

Migraña crónica

La frecuencia de la migraña puede evolucionar en forma importante, particularmente bajo circunstancias de estrés, depresión o ansiedad. Si los episodios de migraña exceden 15 al mes, por más de tres meses en ausencia de uso excesivo de analgésicos o atribuible a otra condición, se trata de una migraña crónica.

Estado de migraña

Cuando un cuadro de migraña persiste por 72 h o más se habla de un estado de migraña, este cuadro se asocia a postración, náuseas y vómito. Estos pacientes requieren de hospitalización, y pueden tener antecedentes de abuso de analgésicos o derivados del ergot, su manejo puede hacerse con esteroides. También puede usarse la clorpromazina a una dosis de 0.1 mg/kg/peso o la proclorperazina. El haloperidol o droperidol en forma IV ha mostrado buenos resultados. Son útiles también la dihidroergotamina a una dosis de 0.5 a 1 mg IV, o la metoclopramida a una dosis de 10 mg IV. Otra alternativa es el ketorolaco a una dosis de 30 a 60 mg IM.

Aura persistente sin infarto

Algunos pacientes con antecedentes de migraña presentan alteración en la visión en forma permanente. Puede comprometerse una parte del campo visual o todo. Los pacientes pueden ver luces, manchas de colores o tener una visión que algunos pacientes refieren como desenfocada. Algunos enfermos comparan su visión como aquella que se experimenta al ver por entre vapor de gasolina. Hay otro grupo de pacientes que presenta una aura prolongada, los síntomas duran más de 1 h y menos de siete días. Si los síntomas duran más, debe considerarse una lesión estructural, como un infarto cerebral y hay la necesidad de realizar una TAC o RM de cerebro. En algunos estudios no se ha encontrado disminución en el flujo sanguíneo cerebral.

Infarto como consecuencia de una migraña

La migraña ha sido identificada como un factor de riesgo para un evento cerebrovascular isquémico; sin embargo, los estudios han generado mucha controversia. Un metaanálisis de estudios observacionales entre 1966 y junio de 2004, concluyó que el riesgo relativo de un paciente con cualquier forma de migraña, de padecer un evento cerebrovascular isquémico, es de 2.16 (intervalo de confianza de 95%, 1.89 a 2.48; Etminan *et al.*, 2005).

La asociación entre un cuadro de migraña y un infarto cerebral ha sido estudiada en forma extensa. La problemática ha sido enfocada de la siguiente forma por algunos autores:

1. Asociación entre una migraña y un evento cerebrovascular isquémico. Hay casos en que el evento vascular ocurre lejos del evento de migraña.
2. Un evento cerebrovascular con rasgos característicos de una migraña, es decir un evento vascular que produce un déficit neurológico y se asocia a síntomas característicos de una migraña. A este cuadro se le ha denominado migraña sintomática.
3. Un cuadro de migraña que induce un evento cerebrovascular isquémico. Es decir que el déficit neurológico coincide con el aura producida por la migraña. En esta categoría también pueden incluirse algunos factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular como ciga-

rrillo y anticonceptivos orales. Los riesgos de un evento cerebrovascular aumentan en pacientes que además fuman o ingieren anticonceptivos orales.

Migraña y epilepsia

La epilepsia es considerada como una comorbilidad de la migraña. Un 5.9% de los pacientes con migraña pueden tener epilepsia (Mark y Ehrenberg, 1993). La prevalencia de migraña en pacientes epilépticos por otro lado está en el orden de 8 a 23%. Algunas crisis convulsivas pueden presentarse asociadas a migraña, especialmente durante la menstruación y estas crisis pueden controlarse mejor, si se asocia a fármacos antiepilépticos para control de la migraña. En pacientes en los cuales es evidente la comorbilidad de epilepsia con migraña, es conveniente el uso de anticonvulsivantes como el ácido valproico o topiramato.

Migraña y trastornos afectivos

La migraña también tiene una comorbilidad con algunos trastornos afectivos como ataques de ansiedad, depresión, ansiedad u otros problemas psiquiátricos (Young y Silberstein, 2006). Se ha encontrado por ejemplo que hay algunos ataques de ansiedad que preceden a la migraña, mientras que algunos ataques de depresión la siguen. La migraña con aura se asocia más a problemas psiquiátricos, que la migraña sin aura. Los pacientes con migraña también tienen mayor prevalencia para trastornos bipolares. El uso de tricíclicos como la amitriptilina, la nortriptilina o la dotiepinina son de utilidad en este tipo de pacientes con depresión, ataques de ansiedad o problemas de sueño.

Tratamiento

La migraña tiene un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes, su frecuencia y severidad, son de gran importancia en cada una de las personas con este diagnóstico. En un plan de tratamiento es importante no solamente considerar el diagnóstico correcto, la comorbilidad, sino las expectativas del paciente, sus necesidades y sus metas.

El tratamiento de la migraña comienza con un correcto diagnóstico, además de una adecuada comunicación con el enfermo, que incluya una detallada descripción de su cefalea, pronóstico y forma de tratamiento. Los calendarios de seguimiento a los pacientes con cefalea son muy utilizados para que el enfermo consigne allí la duración del dolor, su severidad y respuesta al tratamiento.

Es muy importante que el paciente desde el inicio sepa de la gravedad del abuso de analgésicos, para el control adecuado de su migraña, tomar analgésicos u otros fármacos para control del dolor en forma aguda, más de dos veces por semana puede hacer incontrolable el manejo de una migraña, evolucionando ésta, a una cefalea crónica diaria (Dodick y Silberstein, 2007).

La comorbilidad indica la asociación entre dos trastornos que son más que una coincidencia. Hay algunas

patologías que ocurren simultáneamente, con una frecuencia mayor, como son la migraña y la epilepsia o la migraña y los eventos cerebrovasculares o la migraña y el fenómeno de Raynaud. También se asocia con trastornos afectivos que incluyen la depresión, la manía, la ansiedad o los ataques de ansiedad. Otras posibles asociaciones incluyen el temblor esencial, el prolapso de la válvula mitral y el colon irritable.

La terapéutica farmacológica puede ser abortiva o preventiva, a la preventiva se le denomina profiláctica también. El tratamiento agudo busca que el paciente con cefalea no le evolucione su dolor o que se detenga. El tratamiento profiláctico por su parte busca disminuir la frecuencia en cuanto a ataques y controlar su severidad. El manejo agudo es adecuado para un número importante de pacientes y se recomienda que no se sobrepase el uso de analgésicos de 2 a 3 veces por semana.

Tratamiento agudo de la migraña

El tratamiento agudo de la migraña se ha dividido en específico y no específico. El específico corresponde al manejo con triptanos y derivados del ergot, el no específico corresponde a los analgésicos y opiáceos. La diferencia en estos tratamientos, es que el manejo específico es sólo para cefaleas, mientras que el no específico sirve para otro tipo de dolores. Los triptanes, por ejemplo, son útiles en migrañas leves, moderadas o severas. El tratamiento de elección se escoge teniendo en cuenta la severidad de los síntomas, la frecuencia, los síntomas asociados, la comorbilidad y los posibles efectos secundarios. Los analgésicos se utilizan en cefaleas leves a moderadas. Los triptanes y la dihidroergotamina se utilizan para ataques severos de migraña o para aquellos no tan severos que no responden a analgésicos comunes. Para los pacientes que presentan náuseas o vómito es útil el uso de fármacos inyectados. La utilización temprana de los fármacos, puede ser de gran importancia aunque cuando las crisis son muy frecuentes este esquema puede no ser muy útil. Un fármaco puede inicialmente no ser tan bueno; sin embargo, hay necesidad de usarlo por lo menos dos veces para considerarlo no apropiado o variar sus dosis. También puede cambiarse la ruta de administración o utilizarse un fármaco coadyuvante en el caso de que no haya respuesta al mismo.

Fármacos no específicos

Se utilizan analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. El uso del ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ácido tolfenámico, paracetamol o la combinación de ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína son efectivos en el tratamiento del ataque agudo de una migraña. Los barbitúricos como el butalbital son utilizados ampliamente en EUA; sin embargo, su uso ha sido limitado por el potencial de producir acostumbamiento y de generar cefalea por abuso de fármacos. Los opiáceos también son con frecuencia utilizados, aunque también tienen el riesgo de generar acostumbamiento y de producir cefalea por abuso de fármacos. Este grupo de fármacos debe ser limitado para cefaleas no frecuentes y de gran intensidad o en los casos

en los cuales los triptanes o ergotamina estén contraindicados. Los neurolépticos y antieméticos como la proclorperazina son de utilidad en pacientes con náuseas o vómito. El droperidol, un neuroléptico parenteral es también efectivo en el manejo de las migrañas. El uso de dexametasona en los departamentos de urgencias para el manejo de crisis de migrañas, no es recomendado; en un estado de migraña sí puede ser de utilidad (Friedman 2007).

Fármacos específicos

Dentro de los fármacos específicos figuran los triptanes y los derivados del ergot (Goadsby, 2002). Estos fármacos son potentes agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} y en algunos casos de los receptores 5-HT_{1F}. Los derivados del ergot tienen más afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂ o por los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos que los triptanes; lo que induce más efectos secundarios. En muchas ocasiones si la dosis inicial no mejora la sintomatología, es posible que un aumento en la dosis no sea de utilidad y por tal motivo sea necesario un fármaco coadyuvante. Dentro de las contraindicaciones para el uso de estos fármacos figuran la enfermedad coronaria de tipo isquémica, la hipertensión no controlada, la migraña basilar o hemipléjica y el embarazo. En los pacientes con sepsis, insuficiencia hepática o renal y enfermedad vascular periférica deben evitarse los derivados del ergot.

Agonistas de la 5-HT₁

El primer triptán que se utilizó fue el sumatriptán, posteriormente se introdujeron otros como el zolmitriptán, el naratriptán, el rizatriptán, el almotriptán, el frovatriptán y el eletriptán. Todos penetran más el sistema nervioso central que el sumatriptán. El eletriptán es de los triptanes que menos penetra el SNC por ser un sustrato de la bomba de la P glucoproteína. Los inhibidores de la bomba de la P glucoproteína, penetran mucho más el SNC. Los triptanes pueden utilizarse en todas las fases del dolor, aunque son más útiles en los estadios iniciales, cuando el dolor es más leve. Los triptanes mejoran el dolor, pero también las náuseas y el vómito. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes figuran el dolor en el sitio de la aplicación subcutánea, hormigueo, oleadas de calor en la cara, sensación de calor en general, mareo, parestesias, somnolencia, fatiga, dolor del cuello y disforia. En 1 a 7% de los pacientes se produce sensación de opresión en el tórax, que es leve y transitoria, cuando se estudian los pacientes electrocardiográficamente o con enzimas, no hay relación entre el dolor y una isquemia del miocardio en la mayor parte de los casos. En las coronarias hay receptores de 5-HT_{1B} y por esto puede producirse espasmo coronario; sin embargo, estudios clínicos han demostrado que a las dosis que se usan para la migraña, el vasospasmo coronario es mínimo o no se produce en pacientes con coronarias sanas. En un panel convocado por la *American Society of Headache Disorders* en la cual participaron neurólogos, cardiólogos, farmacólogos y epidemiólogos se concluyó que aunque se han pro-

ducido problemas coronarios severos con el uso de los triptanes, las complicaciones se producían muy rara vez, de aproximadamente 1 en 1 000 000 de pacientes que recibían este fármaco.

Sumatriptán

El sumatriptán viene en presentación de ampollitas para uso subcutáneo de 6 mg, inhalador de 20 mg, tabletas de 25, 50 y 100 mg, y supositorios de 25 mg. Las ampollitas para uso subcutáneo son efectivas rápidamente, alcanzando picos de concentración plasmática en 12 min. El sumatriptán oral tiene un T_{máx.} de 2 h, su biodisponibilidad es de 97% para la presentación subcutánea, de 19.2% para la presentación en supositorios, de 15.8% para la presentación nasal y de 14.3% para las tabletas. El sumatriptán se metaboliza principalmente por la MAO-A, por tanto, su uso está contraindicado en pacientes que utilicen inhibidores de la MAO. El sumatriptán subcutáneo (6 mg) tiene una respuesta a la hora de 69%, con una ganancia terapéutica de 50%. La ausencia de dolor a la hora es de 48 a 49%. La presentación nasal (20 mg) tiene una respuesta a las 2 h de 61% con una ganancia terapéutica de 31%. La presentación en supositorios (25 mg) tiene una respuesta a las 2 h de 64 a 72%. El control completo del dolor es de 34 a 50%. La presentación de supositorios de ergotamina de 2 mg con 100 mg de cafeína es más efectiva que el sumatriptán (73 comparado con 63%), pero tiene más efectos secundarios.

Zolmitriptán

Viene en presentación de tabletas de 2.5 y 5.0 mg, además de un inhalador de 5 mg. El zolmitriptán tiene una biodisponibilidad de 40% con un T_{máx.} de aproximadamente 2.5 h y es metabolizado por el citocromo P450 a un metabolito que es degradado por la MAO-A. Para los pacientes que reciben inhibidores de la MAO, la dosis de zolmitriptán está limitada a 5 mg diarios. La forma nasal es absorbida en la nasofaringe y los niveles son detectados en sangre a los 5 min. El 40% de la C_{máx.} se obtiene de los 10 a 15 min. La respuesta al dolor con 5 mg de inhalación nasal de zolmitriptán a las 2 h es de 69% con una ganancia terapéutica de 38%. La cimetidina aumenta las concentraciones séricas del zolmitriptán y, por tanto, la dosis debe disminuirse a 2.5 mg cuando se usa concomitantemente con este fármaco.

Naratriptán

Su presentación es en tabletas de 1 y 2.5 mg. La dosis recomendada es de 2.5 mg. Su biodisponibilidad es de 60 a 70%. El T_{máx.} es de 2 h. El naratriptán es excretado sin cambio alguno por el riñón.

Rizatriptán

Tiene una presentación en tabletas de 5 y 10 mg. La dosis recomendada es de 10 mg con excepción de los pacientes que estén recibiendo propranolol, en cuyo caso los niveles de rizatriptán se elevan. En tal caso la dosis recomendada es de 5 mg. El T_{máx.} es de 1 h y la biodisponibilidad de 40 a 50%. La vida media es de 2 a 3 h. El rizatriptán es metabolizado por la MAO-A y los metabo-

litos son excretados por la orina principalmente. No debe utilizarse en pacientes que reciben inhibidores de la MAO.

Almotriptán

Tiene una presentación en tabletas de 6.5 y 12.5 mg. La dosis recomendada es de 12.5 mg, máximo 25 mg en 24 h. La biodisponibilidad es de 70%, con un $T_{máx.}$ de 1 a 3 h y una vida media de 2 a 3 h. Se metaboliza parcialmente en el hígado (MAO 27%, P450 12%). No interactúa con el propranolol ni con los inhibidores de la recaptación de la serotonina o con inhibidores de la MAO.

Frovatriptán

Tiene una presentación en tabletas de 2.5 mg. Se puede administrar hasta una dosis de 7.5 mg diarios, El frovatriptán tiene una biodisponibilidad de 22% en hombres y 30% en mujeres. El $T_{máx.}$ es de 2 a 3 h. Lo metaboliza el citocromo P450. Se excreta por el riñón y la vida media es de 26 h.

Eletriptán

Viene en presentación de 40 y 80 mg. Tiene una biodisponibilidad de 50%, una vida media de 5 h y se absorbe rápidamente. Interactúa con fármacos metabolizados por el citocromo P450. Administrado en dosis de 80 mg los efectos secundarios son mayores que los de cualquier otro triptán. Es metabolizado por la isoenzima hepática CYP3A4. El eletriptán debe evitarse en pacientes que reciben fármacos que sean inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4.

Existen siete triptanes disponibles en el mercado, son fármacos seguros en pacientes sin riesgos cardiovasculares, son muy efectivos y se consideran de primera elección en migrañas moderadas a severas. También son útiles en pacientes en quienes los analgésicos no han sido efectivos. No hay ninguna evidencia de que funcionen durante la fase de aura de una migraña. La selección del triptán y la vía de administración son importantes cuando se trata un paciente con migraña. Si el dolor evoluciona en forma rápida en menos de 30 min y se asocia a síntomas como náuseas o vómito, debe considerarse la administración subcutánea o nasal. Los triptanes de administración oral como el almotriptán, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán actúan rápidamente y tienen una efectividad máxima a las 2 h, lográndose control de la cefalea en un periodo de 30 a 60 min. Estos fármacos se consideran de primera elección cuando se requiera eficacia y rapidez en el tratamiento. No son tan útiles en casos de cefaleas recurrentes. Un metaanálisis demuestra que el almotriptán, el eletriptán y el rizatriptán son los más efectivos (Ferrari *et al.*, 2001). El frovatriptán y el naratriptán actúan menos eficientemente a las 2 h pero tienen una vida media más larga. El almotriptán, frovatriptán y naratriptán son fármacos de elección en pacientes susceptibles a presentar efectos secundarios a los triptanes.

Todos los triptanes tienen las mismas contraindicaciones y problemas en cuanto a seguridad, ninguno es más seguro que otro, aunque la respuesta a los triptanes es idiosincrática. Un triptán puede ser más efectivo en un paciente que en otro y alguno puede producir un efecto

secundario que otro no genera. La causa más común de no satisfacción de los pacientes que reciben triptanes es que el fármaco toma mucho tiempo en actuar. Únicamente 33% de los pacientes se quejan usualmente de efectos secundarios. En un metaanálisis realizado por Ferrari en el 2001 (Ferrari *et al.*, 2001) se concluyó que con algunos triptanes se logra hasta 2 h libres de dolor y un efecto sostenido del fármaco principalmente administrando eletriptán 80 mg, rizatriptán 10 mg o almotriptán 12.5 mg.

Ergotamina y dihidroergotamina

La evidencia que soporta la eficacia de la ergotamina es inconsistente (evidencia B; Silberstein, 2000). La forma oral de este fármaco contiene 1 mg de tartrato de ergotamina y 100 mg de cafeína. Los supositorios 2 mg de ergotamina y 100 mg de cafeína. Como la ergotamina se absorbe mejor por vía rectal, puede utilizarse un cuarto de supositorio, pudiéndose repetir la dosis a la hora. La dosis máxima de ergotamina es de 4 mg/día y debe usarse únicamente 1 día o 2 a la semana para prevenir una cefalea de rebote. Los efectos secundarios pueden ser la exacerbación de náuseas y vómito, dolor abdominal, parestesias distales, y calambres. Hoy día en EUA se usa poco el tartrato de ergotamina y únicamente en casos en los cuales no surtan efecto los triptanes. La dihidroergotamina se usa en ataques agudos de migraña, puede utilizarse la inhalación nasal a una dosis de 0.5 mg en cada fosa nasal, pudiéndose repetir la dosis a los 15 min, para una aplicación total de 4 inhalaciones, es decir, una dosis de 2 mg. La forma inyectable es bastante útil y se usa a una dosis de 0.25 a 0.5 mg IV administrados en 5 min y seguidos de un antiemético. Esta forma de tratamiento tiene un grado de evidencia B (Silberstein, 2000). Puede administrarse otra dosis de 0.5 mg, 60 min después si no hay efectos secundarios. Si el paciente se encuentra hospitalizado puede administrarse 0.5 a 1 mg cada 8 h por 3 a 5 días. También puede administrarse la dihidroergotamina a una dosis de 1 mg IM (Rapoport, 2004).

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico disminuye la frecuencia de los ataques de migraña, su severidad y su duración. Mejora la respuesta al tratamiento de los ataques agudos, reduce la incapacidad de los pacientes y evita la evolución de la migraña a una forma crónica. Las indicaciones para instaurar un tratamiento profiláctico son las siguientes: 1) la migraña que interfiere con las actividades diarias de un paciente a pesar del uso de un tratamiento para el ataque agudo; 2) falla en la respuesta al tratamiento agudo, efectos secundarios al mismo o contraindicaciones para su uso; 3) cefaleas frecuentes, más de dos a la semana con riesgos de abuso de fármacos para su control; 4) preferencia de los pacientes y, 5) circunstancias especiales como una migraña hemipléjica o ataques que lleven al riesgo de incapacidad neurológica permanente. Desafortunadamente el tratamiento profiláctico no se usa con la suficiente frecuencia, quizá únicamente 5% de los pacientes con migraña lo utilizan (Lipton, 2002).

Dentro de los fármacos profilácticos que más se usan, están los β -bloqueadores, los antidepresivos, los

bloqueadores del calcio, los antagonistas de la serotonina, los antidepresivos y los antiinflamatorios no esteroideos. Para su selección deben considerarse situaciones de comorbilidad, su efectividad y los efectos secundarios. Estos tratamientos profilácticos se utilizan por periodos que oscilan entre 2 y 6 meses. Otros métodos como la *biofeedback* (retroalimentación), relajación, terapias cognitivas y ejercicios en general también se usan.

β -Bloqueadores

Los β -bloqueadores son quizá el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña. Son efectivos en 50 % de los casos, produciendo 50% de reducción en la frecuencia de los mismos. Los β -bloqueadores más utilizados son el propranolol, nadolol, atenolol, metoprolol y timolol (cuadro 16-13). Éstos pueden producir somnolencia, fatiga, trastornos del sueño, pesadillas, depresión, trastornos en la memoria y alucinaciones. Deben evitarse en pacientes con depresión. En individuos que son atletas disminuyen la tolerancia al ejercicio. Algunos efectos secundarios menos frecuentes incluyen disfunción eréctil, hipotensión ortostática, y bradicardia. Este grupo de fármacos es útil en pacientes hipertensos o con angina. Están relativamente contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca, asma, fenómeno de Raynaud y diabetes insulino dependiente. Los β -bloqueadores deben evitarse en pacientes con aura prolongada o síntomas focales severos, ya que se ha informado de eventos cerebrovasculares en algunos de estos pacientes. El propranolol y el timolol tienen un grado de evidencia A en cuanto a efectividad en el tratamiento profiláctico de la migraña (Silberstein, 2000).

Antidepresivos

Dentro de los antidepresivos utilizados para profilaxis de la migraña figuran los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los antidepresivos tricíclicos más utilizados son la amitriptilina, la nortriptilina y la doxepina, siendo la más efectiva la amitriptilina. Aunque se usan los inhibidores de la recaptación de serotonina como la paroxetina, la sertralina y la fluoxetina, éstos no son tan efectivos, y quizá el que ha demostrado mejores resultados es la velafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Los antidepresivos tricíclicos producen efectos secundarios como sequedad de mucosas, aumento de apetito, aumento de peso, sedación y toxicidad cardiaca. Hay pacientes que con dosis tan bajas como 10 mg les produce somnolencia e intolerancia al fármaco, mientras que otros pueden llegar a tolerar hasta 150 mg de amitriptilina sin efectos

secundarios. La asociación de amitriptilina a un β -bloqueador es útil en pacientes con cefaleas mixtas, tensional + migraña, más no en el control de una migraña sin componente tensional. La dosis más utilizada de amitriptilina es de 25 a 75 mg en las horas de la noche pudiéndose llegar hasta una dosis de 150 a 200 mg. La nortriptilina puede utilizarse a una dosis de 25 a 100 mg diarios pudiéndose ascender hasta una dosis de 150 a 200 mg por día. El uso de la amitriptilina en la migraña, tiene un nivel de evidencia A en cuanto a efectividad, mientras que la doxepina, nortriptilina y protriptilina tienen un nivel de evidencia C en cuanto a efectividad (Silberstein, 2000).

Bloqueadores del calcio

Aunque inicialmente hubo gran entusiasmo con el uso de los bloqueadores del calcio para el manejo de pacientes con migraña, sus resultados aún despiertan gran controversia. La flunarizina que es uno de los fármacos que mejores resultados ha demostrado, actúa como un bloqueador de los canales de calcio, con alguna acción como antagonista de la dopamina. Su vida media es prolongada. Es útil en pacientes con migraña prolongada, en particular con hemiplejía y en migraña familiar hemipléjica. La dosis es de 5 a 15 mg por día. Como efectos secundarios figuran la fatiga, depresión y síntomas parkinsonianos cuando su uso se prolonga. Los resultados con el uso del verapamilo, la nimodipina y la nifedipina en pacientes con migraña, no son del todo satisfactorios.

Anticonvulsivantes

Dentro de los anticonvulsivantes quizá los dos que mejores resultados han demostrado, son el valproato y el topiramato, siendo éstos comparables con los β -bloqueadores. En los pacientes con comorbilidad con epilepsia, son particularmente útiles. La dosis recomendada de valproato es de 400 a 600 mg dos veces al día. Los efectos secundarios más comunes del valproato son las náuseas (42%), alopecia (31%), temblor (28%), astenia (25%), dispepsia (25%), somnolencia (25%) y aumento de peso (19%). La hepatotoxicidad y la pancreatitis son los efectos secundarios más serios, pero un daño hepático irreversible, es muy raro. Los pacientes que reciben valproato requieren un estudio de base para iniciar el tratamiento, pero no hay necesidad de hacer estudios de seguimiento en adultos. Con el topiramato se han realizado varios estudios controlados que han demostrado efectividad del fármaco a una dosis de 100 a 200 mg al día, demostrándose, una reducción en la frecuencia de los episodios de migraña en 50%. El topiramato produce algunos efectos secundarios como parestesias, en 50% de los pacientes, pérdida de peso y cambios cognitivos. Debe tenerse cuidado en pacientes con antecedentes de cálculos renales o glaucoma. La gabapentina es otro anticonvulsivante que si bien es cierto que ha sido útil en algunos pacientes, sólo ha demostrado una reducción en la frecuencia de ataques de migraña en un porcentaje no muy alto. La lamotrigina, aunque útil en algunos pacientes, ha demostrado no ser efectiva en la profilaxis de la migraña en estudios controlados doble ciego (Goadsby, 2002).

Cuadro 16-13. Dosis de los β -bloqueadores

Propranolol	40 a 120 mg, b.i.d.
Metoprolol	25 a 100 mg, b.i.d.
Atenolol	25 a 100 mg, b.i.d.
Nadolol	40 a 100 mg, b.i.d.
Timolol	20 a 60 mg, b.i.d.

b.i.d., dos veces al día.

Antagonistas de la serotonina

La metisergida un antagonista de la serotonina, aunque ha sido discontinuada en algunos países del mundo incluyendo EUA, su efectividad es evidente en el tratamiento de pacientes con migraña. Dentro de los efectos secundarios figuran dolores musculares, claudicación, dolor abdominal, náuseas, aumento de peso y alucinaciones. Las complicaciones mayores son raras, 1/2 500 pacientes, y éstas incluyen fibrosis retroperitoneal, pulmonar y endomiocárdica. Para prevenir esta complicación mayor, se ha recomendado un descanso del fármaco durante 4 semanas después de 6 meses continuos de tratamiento.

Otros fármacos

Otros medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron efectivos en estudios doble ciego. Se hizo un estudio con lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y los resultados fueron satisfactorios como tratamiento profiláctico. También se han realizado estudios con el candesartán (16 mg), un bloqueador del receptor de la angiotensina II.

La toxina botulínica ha mostrado resultados prometedores en algunos pacientes. Se inyecta en los músculos glabellares, frontales y temporales. Se han observado periodos libres de cefalea de hasta por 3 meses y se han utilizado dosis de 25 UI (figuras 16-4, 16-5 y 16-6).

Productos naturales

El uso de productos naturales ha aumentado en 480% en EUA entre 1990 y 1997. Algunos de estos fármacos han

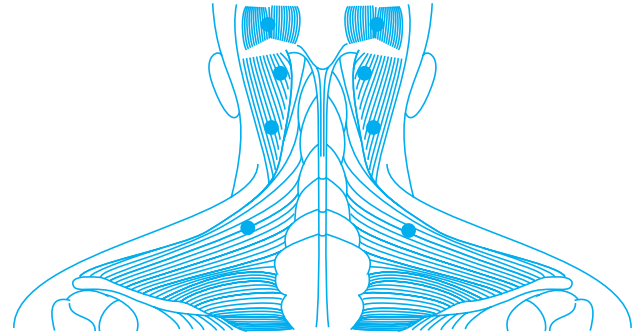


Figura 16-5. Puntos donde se aplica toxina botulínica para manejo de una migraña.

sido efectivos en el tratamiento de la migraña, como por ejemplo la riboflavina, a dosis de 400 mg. También se han observado resultados satisfactorios con la coenzima Q10.

En resumen, los objetivos en el tratamiento de la migraña son los de reducir la frecuencia de los episodios de dolor de cabeza, su duración e intensidad. También es importante mejorar los periodos de discapacidad y la calidad de vida de los pacientes. Es importante reducir la transformación de las migrañas a crónicas. Sin lugar a duda los fármacos más efectivos en el tratamiento de la migraña son los β -bloqueadores, el ácido valproico y el topiramato.

En el manejo de los pacientes con migraña es importante tener en cuenta las comorbilidades, para el mejor



Figura 16-4. Puntos donde se aplica toxina botulínica para manejo de una migraña.

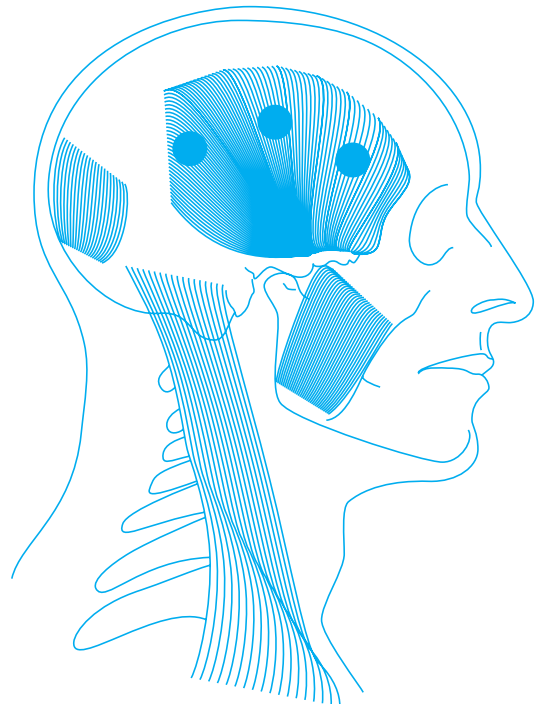


Figura 16-6. Puntos donde se aplica toxina botulínica para manejo de una migraña.

uso de los fármacos. Las guías basadas en la evidencia de la *American Academy of Neurology* concluyen que hay algunos fármacos y formas de tratamiento con un grado de evidencia I para el manejo de las migrañas como son el topiramato, ácido valproico, amitriptilina, propranolol, timolol, relajación y *biofeedback* (Dodick y Silberstein, 2007).

CEFALEA POR ABUSO DE ANALGÉSICOS

El dolor de cabeza por abuso de analgésicos es bastante frecuente y es considerado como la tercera causa de cefalea, su diagnóstico no es fácil y puede tomar hasta tres meses o más por la necesidad de observación después del retiro de los analgésicos. En los pacientes con este diagnóstico al suspenderles los analgésicos, les debe desaparecer el dolor o volver al patrón inicial, es decir, lo que fue antes del abuso de los fármacos. Esta cefalea se observa únicamente en pacientes con migraña. Este tipo de dolor junto con la cefalea crónica diaria se conoce desde 1940 cuando Dreisbach describe un tipo de dolor de cabeza generado por la privación de cafeína. Treinta años después Kudrow describe una cefalea que llamó de rebote por abuso de analgésicos. Esta cefalea ha tenido varias denominaciones, cefalea de rebote, migraña transformada y cefalea por abuso de analgésicos que es quizá la denominación más utilizada.

Fisiopatología

Para entender la fisiopatología de la cefalea por abuso de analgésicos es importante anotar que todavía se tienen numerosas interrogantes en cuanto a la neurobiología de las migrañas. Durante un episodio de esta cefalea se presenta en primer lugar una clara disfunción a nivel de las vías modulatorias sensoriales que hacen su entrada a nivel del tallo encefálico. El sistema trigémino vascular desempeña una función importante en la patogénesis de la migraña, e impulsos provenientes de los vasos meníngeos pasan a través del ganglio del nervio trigémino y hacia el tálamo para así generar una migraña. Imágenes de resonancia magnética funcional tomadas durante un ataque de migraña sugieren que la modulación de los impulsos que llegan al sistema trigémino vascular provienen de núcleos del rafe mediano, *locus ceruleus*, núcleos del rafe magno y de la sustancia gris periacueductal.

El sistema trigémino vascular desempeña una función importante en la cefalea por abuso de analgésicos y es claramente activado en este tipo de dolor. Sin embargo, todavía existen muchas interrogantes en lo referente a su patogénesis. Hay varias teorías para explicarla: una pone en consideración el hecho de que los analgésicos pueden actuar sensibilizando las vías nociceptivas por su repetido estímulo, llevando al tallo encefálico a no poder inhibir el dolor. También se produce una disminución en la serotonina, cambios en los receptores serotoninérgicos y a nivel de la sustancia periacueductal. Por otra parte puede producirse un efecto directo del analgésico en la capacidad del cerebro para modular la transmisión del

dolor. En la porción ventromedial del bulbo hay neuronas que desempeñan un papel importante en la modulación del dolor. Hay neuronas conocidas como "células off" que están encargadas de inhibir la nocicepción y "células on" que facilitan la actividad del núcleo trigémino caudal. Otra teoría para explicar la patogénesis de la cefalea por abuso de analgésicos incluye la adaptación celular a los analgésicos, es decir, que el abuso de éstos lleva a la célula a adaptarse a esta situación, no actuando el analgésico en forma adecuada. En último lugar existe una teoría reciente que muestra como el depósito de hierro en la sustancia gris periacueductal en pacientes con cefalea crónica diaria, produce daño neuronal o una disfunción producida por radicales libres de oxígeno. Se encontró cómo los mayores depósitos de hierro se veían en pacientes con mayor tiempo de cefalea y en enfermos con mayor abuso de analgésicos.

Presentación clínica

Los pacientes con cefalea por abuso de analgésicos tienen menos síntomas asociados a la migraña, como náuseas, vómito, fotofobia o sonofobia. Por lo general, usan de manera más temprana y para prevenir el dolor, analgésicos, llevándolos al uso de más fármacos, contribuyendo de esta manera a la generación de la cefalea por abuso de analgésicos. Cuando el paciente suspende el fármaco, inmediatamente se produce el ataque de dolor. El diagnóstico de cefalea por abuso de analgésicos es difícil de hacer, por que no puede realizarse sino hasta después de tres meses de retirados los fármacos, y de que el paciente experimente una mejoría del dolor. Los criterios revisados de la *International Head Society* (IHS) en el 2004, establecen como los siguientes parámetros para el diagnóstico de la cefalea por abuso de analgésicos: a) una cefalea muy frecuente, más de 15 días de dolor al mes; b) uso de analgésicos de 10 días al mes o más (2 o 3 días de tratamiento a la semana); c) que el dolor haya iniciado o se haya empeorado durante el abuso de analgésicos; d) que el dolor se quite o vuelva al patrón inicial después de dos meses de retirados los analgésicos.

Los pacientes abusan de los analgésicos comunes, analgésicos con contenido de cafeína, de la ergotamina, de los opiáceos o de los triptanes. En EUA el mayor problema parece ser con los analgésicos que contienen barbitúricos y cafeína y que son vendidos sin prescripción médica.

Tratamiento

Antes de iniciar cualquier tratamiento, es importante estar seguro del diagnóstico y quizá con la cefalea que más se confunde es con la migraña crónica. En el tratamiento de la cefalea por abuso de analgésicos hay un primer paso que se considera de transición, es decir, la primera aproximación al retiro de los analgésicos, y para esto hay numerosos esquemas. El más usado y que mejores resultados ha mostrado, es el uso de dihidroergotamina parenteral. Se recomienda hospitalizar al paciente y administrar 0.5 a 1 mg de ergotamina IV cada 8 h, asociada a 10 mg de metoclopramida también cada 8 h. Si la dosis de ergo-

tamina no la tolera el paciente se recomienda bajar a 0.3 mg. Una vez que desaparece o mejora el dolor, se le puede dar de alta al enfermo con supositorios de 2 mg de dihidroergotamina o inyecciones de 1 mg de dihidroergotamina subcutánea que pueden administrarse para manejo abortivo del dolor. Para manejo profiláctico de la cefalea se recomienda el uso de 60 mg de propranolol cada 12 h. Otro esquema tal vez más fácil de implementar, es el uso de dosis bajas de tizanidina 2 a 16 mg en la noche, asociada a un inhibidor Cox-2 (ciclooxigenasa) o un antiinflamatorio no esteroideo, como el piroxicam que puede administrarse a una dosis de 20 mg o naproxeno 500 mg o ketoprofeno 200 mg. Otro tratamiento transicional es el uso de un triptán (naratriptán o sumatriptán) por 10 días. En un estudio se utilizó en forma profiláctica, una dosis de 25 mg de sumatriptán, por vía oral 3 veces al día durante 10 días o hasta que mejore el dolor. Otros esquemas incluyen el uso de dexametasona a una dosis de 4 mg IM diarios por 2 semanas, o un bolo de metilprednisolona, o triamcinolona a una dosis de 40 a 60 mg IM. La amitriptilina también está considerada dentro de los esquemas recomendados para el manejo de este tipo de cefalea.

Otra forma de tratamiento recomendado es el uso del "biofeedback"; sin embargo, el mejor tratamiento de todos, es la prevención y deben establecerse campañas educativas a los pacientes que los hagan tomar conciencia, sobre el peligro de abusar de analgésicos y el riesgo de desarrollar una cefalea por abuso de analgésicos.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La cefalea crónica diaria tiene una prevalencia de 1 a 3% y puede iniciar como una cefalea primaria episódica, cuya frecuencia comienza a aumentar hasta hacerse diaria o como una cefalea que desde su inicio comienza como diaria. Es importante anotar que la cefalea crónica diaria más que un diagnóstico es un síndrome. Para su identificación es importante realizar una historia clínica completa, con miras a establecer si inició el dolor diario o se ha ido transformando. Es importante conocer cómo comenzó la cefalea, qué características tenía, qué frecuencia y cuál era su intensidad. Esta información es importante porque cuando se hace crónica, pierde muchas de las características iniciales. La forma más frecuente de cefalea crónica diaria es por abuso de fármacos; sin embargo, también deben mencionarse la migraña crónica, la cefalea tensional crónica, la cefalea tipo Horton variedad crónica, la hemicraneal crónica paroxística o la cefalea de inicio crónico desde su inicio que corresponde a una migraña o a una cefalea tensional. Dentro de las cefaleas secundarias que pueden hacerse crónicas diarias figuran además de la cefalea por abuso de fármacos, la cefalea crónica postraumática y la cefalea crónica diaria por aumento de la presión intracraneal, baja presión del líquido cefalorraquídeo y la meningitis crónica. Muchos de estos pacientes tienen como diagnóstico inicial una migraña. En otras palabras, cuando a estos

pacientes con cefalea por abuso de fármacos se les trata su dolor, revierte esta condición a la migraña inicial, usualmente sin aura. Hay algunos factores que llevan a que una cefalea se vuelva crónica diaria: el abuso de analgésicos y otros fármacos que controlan el dolor, el exceso de cafeína, la ansiedad y la depresión, los trastornos del sueño, la hipertensión, el hipotiroidismo, los tumores hipofisarios, una vida con gran estrés, un traumatismo craneoencefálico y la obesidad. Dentro de los trastornos psicológicos, que son de gran importancia, figuran los problemas depresivos y ansiosos severos, los ataques de ansiedad y los trastornos bipolares. Los problemas del sueño, también deben estudiarse y es así como una apnea de sueño, un síndrome de piernas inquietas o el insomnio crónico, pueden llevar a una cefalea crónica diaria.

Tratamiento

Los tricíclicos son los fármacos de primera elección en los pacientes con migraña crónica, especialmente en aquellos en los cuales exista depresión o trastornos del sueño. Las dosis pequeñas de tricíclicos pueden ser útiles, aunque, si no hay respuesta pueden elevarse las dosis a las requeridas para el manejo de una depresión. No hay evidencia de que los β -bloqueadores sean muy útiles en el manejo de la migraña crónica; en los casos en los cuales exista una intermitencia del dolor, con asociación de hipertensión o angina, pueden ser de utilidad. Los antagonistas de la serotonina como el pizotifeno a dosis de 3 a 4.5 mg o la metisergida a dosis de 4 a 6 mg también son útiles. La flunarizina es un tratamiento de elección a una dosis de 5 a 10 mg en pacientes con migraña, especialmente en aquellos enfermos con una forma hemipléjica o en pacientes con aura prolongada. El verapamilo no ha demostrado ser muy útil en este tipo de pacientes. El ácido valproico y el topiramato también han demostrado tener utilidad en los cuadros de migraña crónica. Otras formas de tratamiento han mostrado ser útiles como la aplicación de toxina botulínica y más recientemente la estimulación del nervio occipital o estimulación profunda.

CEFALEAS TRIGÉMINO AUTONÓMICAS

Éste es un término relativamente nuevo introducido por Goadsby y Lipton para agrupar un grupo de cefaleas primarias caracterizadas por dolor y síntomas autonómicos localizados en la región del trigémino. Están caracterizadas por ser muy severas, por tener una muy corta duración, ser unilaterales y presentar síntomas autonómicos característicos. Dentro de las cefaleas trigémino autonómicas figuran la cefalea en salvas episódica o crónica, la hemicraneal crónica paroxística episódica o crónica y la cefalea unilateral de corta duración con características de neuralgia, acompañada de inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT). El dolor usualmente es orbitario, supraorbitario o temporal, de gran intensidad asociado a síntomas autonómicos como inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis o edema palpebral (May, 2006).

CEFALEA TIPO HORTON O EN SALVAS

La cefalea tipo Horton es quizá la más frecuente de las cefaleas trigémino autonómicas. A pesar de ser la forma más frecuente de este grupo de cefaleas no se diagnostica ni se trata en forma adecuada. Ésta es unilateral aunque 1 de cada 100 pacientes pueden tener el dolor bilateral. Casi siempre se afecta el mismo lado, el dolor se localiza en el ojo en 60 a 90% de los casos y se irradia hacia la región supraorbitaria, región temporal, maxilar y encías superiores. En otros pacientes hay dolor a nivel de la mandíbula y el paladar, puede irradiarse al oído e incluso a toda la mitad de la cara. Algunas veces el dolor se confunde con un dolor dentario, su intensidad es grande, usualmente es no pulsátil, aunque puede ser pulsátil también, su duración oscila entre 10 min y 2 h, en ocasiones puede durar hasta 8 h. Los dolores pueden presentarse entre 1 a 3 veces en el día y se han descrito picos a la 1 a.m., 2 p.m. y 9 p.m. Es quizá el dolor más intenso que puede experimentar una persona, las mujeres dicen que puede ser peor que el dolor de un parto. Puede inclusive llevar al suicidio. El dolor se acompaña de síntomas parasimpáticos como lagrimeo, inyección conjuntival y trastornos en la sudoración de una hemicara, también se presentan síntomas simpáticos como miosis y ptosis palpebral (Horner). Puede presentarse fotofobia y sonofobia como en la migraña, aunque esto es raro. Los síntomas gastrointestinales son poco usuales en este tipo de pacientes aunque en 50% de los casos pueden presentarse náuseas y vómito. Se han observado pacientes con fenómenos visuales también. Los pacientes con este tipo de cefalea durante la fase de dolor tienden a moverse y caminar continuamente a diferencia de los enfermos con migraña que tienden a guardar reposo. La prevalencia de este dolor es de 0.1% y afecta de manera predominante al sexo masculino. El dolor aparece regularmente y pareciera tener relación con los ciclos de vigilia y sueño, sigue ciertos horarios y puede doler a determinadas horas del día o la noche, su duración oscila entre 15 min y 3 h. Los dolores aparecen en racimos y pueden durar de días a meses. Los episodios están separados por remisiones que pueden ir desde 3 meses a 3 años. El dolor puede desencadenarse con las bebidas alcohólicas, perfumes o solventes, así como los ambientes muy calurosos. Puede asociarse esta cefalea a enfermedad coronaria, úlcera péptica, o ambas. Las facies de estos pacientes se han descrito como leoninas. La prevalencia alta de fumadores dentro de este grupo de pacientes es llamativa. La cefalea en salvas puede presentarse en familias y aproximadamente 3% de los pacientes tienen un pariente con este tipo de cefalea (Dodick *et al.*, 2000).

Recientemente y con estudios de TEP se ha observado que los pacientes durante el episodio de dolor se les activa la sustancia gris a nivel hipotalámico del mismo lado del dolor, lo anterior hace pensar que esta cefalea la desencadene el marcapasos diencefálico. La melatonina es un marcador del ritmo circadiano y se altera en los pacientes con este tipo de cefalea.

Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes sufren de una forma crónica de cefalea en salvas que no remite.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes puede ser abortivo o profiláctico. El manejo de la fase aguda incluye oxígeno, sumatriptán, ergotamina, dihidroergotamina o anestésicos locales.

El tratamiento con oxígeno inhalado fue utilizado por primera vez por Horton. Debe usarse a flujos altos de 7 a 10 L/min durante 15 min. Este tratamiento es efectivo en cerca de 70% de los pacientes aliviándolos del dolor en un periodo de 5 min. Debe administrarse durante el pico máximo de dolor. El oxígeno tiene propiedades vasoconstrictoras y reduce el péptido del gen relacionado con la calcitonina que se libera durante un ataque de cefalea en salvas. El sumatriptán es un agonista 5-HT_{1B/1} viene en presentación inyectable de 6 mg para uso subcutáneo, de 20 mg para la forma inhalada y de 25, 50 y 100 mg para uso oral. La forma más recomendada es la inyectable. Se logra una mejoría del dolor a los 10 min y 74% de los pacientes están libres de cefalea a los 15 min. El zolmitriptán otro triptán ha demostrado efectos satisfactorios en el alivio del dolor de estos pacientes a dosis de 5 a 10 mg. Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria o hipertensión arterial no controlada. La dihidroergotamina está disponible en forma inyectable o inhalada, la administración intravenosa es más efectiva que la aplicación intramuscular. Por cualquiera de las dos vías puede administrarse 1 mg, también puede utilizarse 1 mg inhalado. La ergotamina también puede usarse, aunque no es tan efectiva. El bloqueo del nervio suboccipital de Arnold con esteroides y lidocaína o la administración de lidocaína intranasal son efectivos en el manejo del dolor de estos pacientes.

Los esteroides son de gran utilidad y se consideran un tratamiento de transición en la cefalea en salvas, mientras se inicia un manejo profiláctico, se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg de prednisona por 2 días, seguido de 60 mg por 2 días, 40 mg por 2 días, 20 mg por 2 días, 10 mg por 2 días y se suspende.

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico para los pacientes con cefalea en salvas es necesario a no ser que los periodos de dolor duren menos de dos semanas. Los fármacos se usan durante el ciclo de dolor y se retiran después. Éste debe iniciarse de manera concomitante con un fármaco de transición como son los esteroides. Muchas veces la dosis administrada en este tipo de pacientes debe ser mayor a la acostumbrada, se ha observado que estos enfermos toleran dosis más elevadas; que los pacientes con otro tipo de cefalea.

Verapamilo

Parece ser el fármaco más efectivo tanto para la cefalea en salvas episódica como en la crónica. Puede utilizarse en forma segura con sumatriptán, esteroides o ergotamina. La dosis de verapamilo debe iniciarse con 80 mg tres veces al día o llegarse a esta dosis en 3 a 5 días. Puede incrementarse en 80 mg cada 3 a 7 días. Si se sube a 480 mg, es necesario un ECG para evitar un bloqueo auricu-

loventricular. No es raro que un paciente con cefalea tipo Horton requiera hasta 800 mg de verapamilo e inclusive 1 g para lograr alivio de la cefalea.

Carbonato de litio

El carbonato de litio, aunque es un fármaco aceptado en el tratamiento de pacientes con cefalea en salvas, tiene numerosos efectos secundarios que lo hacen menos deseable. En algunos estudios ha mostrado efectividad en las formas crónicas de esta cefalea con 78% de respuesta y 63% en los pacientes con la forma episódica. La dosis de inicio es de 300 mg en las horas de la noche, puede elevarse hasta 900 mg. El carbonato de litio es efectivo alcanzando unos niveles séricos de 0.3 a 0.8 mmol/L. Inicialmente deben revisarse los niveles para evitar toxicidad. Antes de iniciar un tratamiento deben hacerse pruebas de función renal y tiroidea. Dentro de los efectos secundarios se incluyen el temblor, la diarrea y la poliuria.

Ácido valproico

Este fármaco, aunque efectivo en algunos pacientes, no lo es en comparación con los anteriores, se usa a una dosis que va desde los 500 mg en las horas de la noche hasta 3 000 mg. Los pacientes con este tipo de cefalea parecieran ser muy sensibles a desarrollar temblor.

Topiramato

Es un antiepiléptico que se ha utilizado con muy buenos resultados en la migraña. En algunos estudios en que se incluyeron pacientes con cefalea en salvas hubo mejoría. La dosis inicial debe ser de 25 mg y puede irse incrementando, hasta alcanzar una dosis de 75 mg. En algunos casos se ha elevado hasta 400 mg; sin embargo, es más frecuente la aparición de efectos adversos.

Melatonina

Los niveles de melatonina están disminuidos en pacientes con cefalea tipo Horton, en particular durante los episodios de dolor. Esta disminución en los niveles de esta hormona en las horas de la noche, puede desencadenar la crisis de dolor a estas horas. El tratamiento con melatonina ha mostrado muy buenos resultados, por lo cual se recomienda usarse como uno de los fármacos de primera línea, a dosis de 9 mg en las horas de la noche.

Metisergida

La metisergida es un alcaloide del ergot y funciona como un antagonista de los receptores de la 5-HT_{2A}, 5-HT_{5B}, y 5-HT_{2C}, además, es agonista de los receptores 5-HT_{1B}/1D. Aunque es de utilidad en algunos pacientes, los resultados generales no son tan satisfactorios. Se puede utilizar una dosis de hasta 12 mg por día. Usualmente se inicia con una dosis de 1 mg/día y se va aumentando cada 3 días. Los efectos secundarios y complicaciones producidos por este fármaco se mencionan antes. Otros fármacos que han mostrado alguna efectividad en la cefalea en salvas son algunos triptanes administrados diariamente (naratriptán y frovatriptán), la gabapentina y el

baclofeno. En los pacientes con formas intratables del dolor es recomendable la suspensión del cigarrillo y el alcohol.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico para la cefalea en salvas, sólo está indicado en pacientes que no respondan al tratamiento médico, si el dolor cambia de lado no está muy indicado este tipo de tratamiento, ya que después de la cirugía puede reincidir el dolor en el lado contralateral. En las técnicas quirúrgicas que se utilizan se tiene en cuenta el dolor, pero también los síntomas autonómicos. Un procedimiento incluye la sección de la porción sensitiva del nervio trigémino, para el control de los síntomas autonómicos, puede interrumpirse la vía parasimpática seccionándose el nervio petroso superficial, el nervio intermedio o lesionándose el ganglio esfenopalatino. Los procedimientos incluyen inyección de alcohol al nervio supraorbitario e infraorbitario, inyección de alcohol al ganglio de Gasser, avulsión de los nervios supraorbitario, infraorbitario y supratrocLEAR. Se han usado también procedimientos de radiofrecuencia sobre el ganglio trigémino. Muchos de estos procedimientos son exitosos en el control del dolor; sin embargo, suelen producir efectos adversos importantes. Una nueva estrategia que viene utilizándose recientemente, es la estimulación del hipotálamo, basado en estudios con TEP en pacientes con cefalea en salvas, en los cuales hay activación de varias zonas, como la corteza anterior del cíngulo, la porción posterior del tálamo, la insula, los ganglios basales y la porción posterior e inferior del hipotálamo. Teniendo en cuenta estos hallazgos se comenzó a estimular el hipotálamo, logrando remisión en varios pacientes con este tipo de cefalea. Estos pacientes mejoran en días o meses después del procedimiento.

HEMICRANEAL CRÓNICA PAROXÍSTICA

Esta cefalea es muy rara y se caracteriza por episodios muy frecuentes de dolor de cabeza de muy corta duración acompañados de síntomas autonómicos. El dolor se localiza en la región orbitaria, temporal y por encima o detrás del oído de un lado. La cefalea es muy intensa y puede irradiarse al cuello o al hombro ipsolateral. Puede ser no pulsátil o pulsátil. Entre los ataques puede persistir una leve cefalea. El dolor puede durar entre 2 y 30 min y se repiten los ataques en más de cinco durante el día; sin embargo, se han descrito hasta 40 ataques en un día. Este tipo de cefalea se observa más en pacientes en el segundo decenio de la vida y tiene una predilección por el sexo femenino con una proporción de 3:1. A diferencia de la cefalea tipo Horton, ésta no tiene predilección por las horas de la noche, si puede despertar al paciente. Los síntomas autonómicos son característicos: el lagrimeo, por ejemplo, se observa en 62% de los casos, la congestión nasal en 43%, la inyección conjuntival y rinorrea en 36% y la ptosis en 33%. Estos pacientes pueden presentar

fotofobia; los síntomas gastrointestinales son raros. A diferencia de la cefalea tipo Horton, en estos pacientes el dolor mejora con el reposo. Aproximadamente 20% de los enfermos con cefalea hemicraneal crónica paroxística tienen parientes con migraña. Se asocia a traumatismo craneoencefálico en 15% de los pacientes y esta cefalea responde característicamente a la indometacina. Se recomienda iniciar el manejo con 25 mg tres veces al día, pudiéndose elevar la dosis hasta 50 mg tres veces al día e inclusive hasta 300 mg al día. Se han utilizado los inhibidores COX-2, en dosis muy altas que producen efectos secundarios. Como tratamiento alternativo se usa el verapamilo, en el manejo agudo puede emplearse el sumatriptán. El oxígeno no funciona en la mayoría de los pacientes. En estos enfermos debe realizarse una RM de cerebro para descartar otras patologías como adenomas de hipófisis, malformaciones arteriovenosas, quistes maxilares y así sucesivamente. La TEP en estos pacientes muestra activación hipotalámica posterior contralateral y activación mesencefálica ventral contralateral. A pesar de la similitud con la cefalea en salvas, la activación hipotalámica en la TEP es diferente (Dodick, 2004).

SÍNDROME DE SUNCT

Ésta es una cefalea muy rara, su prevalencia no se conoce y no parece haber predilección por ninguno de los dos sexos. El dolor se describe como de tipo neurálgico acompañado de inyección conjuntival y lagrimeo. Aparece entre los 40 y 70 años de edad. El dolor se localiza en la región orbitaria y periorbitaria aunque también puede presentarse en la región frontal o temporal. Se irradia a la nariz, al pómulo, al paladar o al oído. Pueden observarse hasta 200 ataques de dolor por día, o 30 episodios por hora, siendo la intensidad de éstos moderada a diferencia del tipo Horton que siempre es muy intenso. Lo más común es tener 5 a 6 episodios de dolor por hora, que pueden durar entre 10 y 60 seg. Estos ataques pueden presentarse de días a meses, los pacientes tienen entre 2 y 3 ataques en el año. Los periodos de remisión pueden ser de meses a años. El síntoma autonómico más frecuente es la inyección conjuntival. Puede presentarse a cualquier hora del día o de la noche. Las náuseas, el vómito, la fotofobia o sonofobia son muy raros. La mayoría de los pacientes tienen una RM de cerebro normal, aunque se han descrito cefaleas con características de neuralgia, acompañada de inyección conjuntival y lagrimeo secundarias a malformaciones arteriovenosas en el ángulo pontocerebeloso, angiomas cavernosos del puente, infecciones del tallo o tumores hipofisarios. El síndrome de Sunct es muy refractario a todas las formas de tratamiento. Recientemente se han logrado resultados satisfactorios en casos aislados manejados con lamotrigina, topiramato o gabapentina. Algunos autores consideran como fármaco de primera elección a la lamotrigina. También se ha utilizado la carbamazepina o ésta asociada a esteroides. Se han intentado procedimientos quirúrgicos, con *gamma knife*, rizotomía con glicerol o descompresión microvascular del nervio trigémino (Matharu, 2003).

HEMICRANEAL CONTINUA

Ésta es una cefalea que inicialmente se pensó que era muy rara; sin embargo, es más frecuente y muchas veces se deja de diagnosticar. Hay más de 90 casos informados en la literatura. La hemicraneal continua es más frecuente en las mujeres. Hay dos formas de hemicraneal continua: una continua que constituye 85% de los casos y otra que es remitente. La hemicraneal continua se presenta como una cefalea continua que dura 24 h y se observa durante 7 días a la semana, puede presentar exacerbaciones. El dolor se describe como leve o moderado comprometiendo la región temporal y periorbitaria. Siempre se presenta en un mismo lado de la cabeza. En pocas ocasiones cambia; cuando esto ocurre se debe dudar del diagnóstico. Los pacientes pueden presentar náuseas, vómito, fotofobia y sonofobia. Se presentan síntomas autonómicos, como obstrucción nasal, lagrimeo, ptosis palpebral y rinorrea. Otros síntomas que son de gran importancia para el diagnóstico son, que cuando hay exacerbación de la cefalea se presenta edema palpebral, contracciones involuntarias del párpado y una cefalea "pica hielo". Algunos pacientes tienen sensación de cuerpo extraño en el ojo, otros pueden experimentar un aura previa a la cefalea. Los síntomas asociados se describieron bien en una serie grande de cefalea hemicraneal continua descrita en el *Jefferson Headache Center of Philadelphia*. Se describe por ejemplo fotofobia en 59%, sonofobia en 59%, náuseas en 53%, vómito en 24%, lagrimeo en 53%, congestión nasal en 21% y ptosis en 18%. El 74% de los pacientes por lo menos experimentan un síntoma autonómico durante el dolor. La forma más común es la continua en 53%, seguida de la continua evolución de la forma en que hay remisiones en 35% y la forma en que hay remisiones en 12%. La respuesta notable a la indometacina hace el diagnóstico de esta cefalea. La mayoría de los pacientes responde a una dosis de entre 25 y 150 mg con una dosis promedio de 75 mg. Otros fármacos como los COX-2, el ácido acetilsalicílico y los esteroides no han mostrado resultados satisfactorios. Se han observado buenos desenlaces con el uso de melatonina en pacientes con intolerancia a la indometacina. Se usa en una dosis de 3 mg en la noche y puede incrementarse hasta 24 mg.

Al igual que en otras formas de cefaleas autonómicas la TEP muestra datos bastante interesantes en la forma hemicraneal continua, en estos casos hay actividad en la región posterior del hipotálamo contralateral y el lado ipsilateral de la porción rostral y dorsal del puente.

Dolor facial

El diagnóstico de un dolor craneofacial, puede llegar a ser incluso, un reto para neurólogos con experiencia en el campo. La aproximación inicial puede ser topográfica, tratando de identificar las estructuras de donde se origina el dolor; también se espera del médico un diagnóstico sindromático. Para un diagnóstico acertado es fundamental e importante identificar el lugar del dolor, su patrón en cuanto a la hora de aparición y frecuencia, características del dolor, intensidad, factores que lo precipitan o lo alivian y síntomas asociados (Siccoli, 2006).

NEURALGIAS

La neuralgia está caracterizada por un dolor punzante, lancinante o quemante que tenga una duración desde unos cuantos segundos hasta menos de 2 min, que se repita con frecuencia y que se desencadene por estímulos sensoriales o mecánicos.

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino es sin lugar a duda la forma de neuralgia facial más frecuente y su prevalencia oscila entre 3 a 6 casos por 100 000 habitantes. Es importante anotar que la frecuencia de esta forma de neuralgia aumenta con la edad y es así como 70% de los casos ocurre en pacientes mayores de 70 años. Desde el punto de vista clínico, este dolor está caracterizado por ser de tipo picada, de una gran intensidad, unilateral, que aparece en forma paroxística y en el área del nervio trigémino. El dolor ocurre la mayor parte de las veces en el territorio de la segunda o tercera ramas del nervio trigémino y sólo en 5% de los casos en la primera rama (figura 16-7). La presencia del dolor en el territorio de la segunda y tercera ramas del nervio trigémino en forma simultánea, ocurre en 33% de los casos. En aproximadamente 3% de los

pacientes el dolor es bilateral y esta situación hace sugestivo un origen secundario. La neuralgia del trigémino puede aparecer en forma espontánea o precipitada por un estímulo sensorial en algunas áreas de la cara como la mejilla, la lengua, los labios o los carrillos, coincidiendo con el lugar del dolor. Hay estímulos que característicamente desencadenan la neuralgia, como tocar o lavarse la cara, afeitarse, cepillarse los dientes o masticar, actividades que el paciente generalmente evita. Los ataques de dolor pueden presentarse varias veces durante el día y por varias semanas o meses con periodos de remisión que pueden durar meses o años. Durante el curso de la enfermedad los ataques de dolor tienden a ser más frecuentes y las remisiones más cortas. Rara vez los ataques de neuralgia se hacen más prolongados y en algunas ocasiones permanece un dolor sordo que lleva a dificultades diagnósticas. Una forma de presentación de la neuralgia conocida como preneuralgia del trigémino ha sido descrita y está caracterizada por un dolor atípico, prolongado, de horas, que es desencadenado por movimientos de la mandíbula o ingestión de líquidos. Esta forma de dolor es seguido después de días o años por una neuralgia típica del trigémino. El estudio neurológico en pacientes con neuralgia del trigémino es normal; sin embargo, una alteración en la sensibilidad de la cara puede observarse en

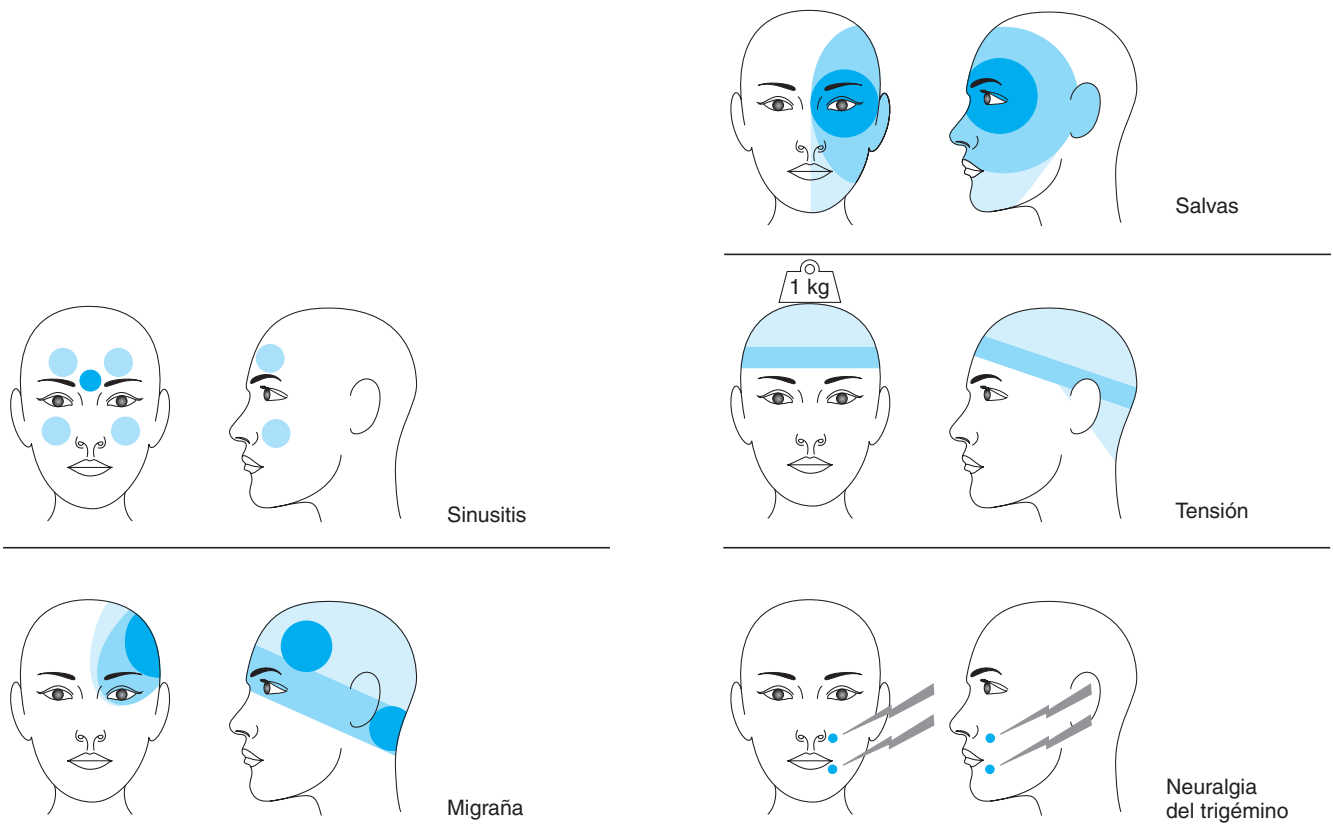


Figura 16-7. Neuralgia del trigémino, localización del dolor. Diagnóstico diferencial con una cefalea en salvas, sinusitis, migraña.

15 a 25% de los pacientes. En las formas idiopáticas, la RM de cerebro es normal. La causa más común de neuralgia del trigémino, es un asa vascular que comprime la raíz del nervio a pocos milímetros de su entrada al puente. Aunque la RM de cerebro puede ser útil en el diagnóstico de esta asa vascular, su sensibilidad está entre 50 a 95% y su especificidad entre 65 a 100%, observándose falsos positivos entre 7 y 15% y falsos negativos en 10% de los casos (Katusic *et al.*, 1990).

En aproximadamente 15% de los pacientes con neuralgia del trigémino puede identificarse una causa. La esclerosis múltiple debe considerarse como una causa de neuralgia del trigémino, especialmente en pacientes jóvenes y cuando el dolor es bilateral. La prevalencia es casi del 2%. Rara vez otras lesiones estructurales pueden producir esta neuralgia, en ocasiones lesiones pónticas, schwannomas vestibulares o trigeminales, meningiomas, lesiones quísticas u otras lesiones compresivas. Algunas lesiones vasculares, en especial infartos pónticos, angiomas o malformaciones arteriovenosas son causas de una neuralgia del trigémino. En estos pacientes el dolor está asociado con problemas motores o sensitivos.

La neuralgia del trigémino puede asociarse a las cefaleas autonómicas trigeminales, especialmente al síndrome de Suncet con el cual tiene tantas similitudes que en ocasiones es difícil de diferenciar. Para algunos autores es considerado como una única patología.

Tratamiento

El tratamiento de la neuralgia del trigémino puede dividirse en médico y quirúrgico. El tratamiento de primera elección para la neuralgia del trigémino es la carbamazepina; si el paciente no la tolera, pueden intentarse tratamientos alternos con la gabapentina, fenitoina, ácido valproico o baclofén. También puede utilizarse la asociación de baclofén y carbamazepina en casos de difícil manejo. Por lo general, la no respuesta al tratamiento con carbamazepina es un indicio grande de que el paciente va a requerir un tratamiento quirúrgico. Dentro de los tratamientos quirúrgicos están aceptados cinco: la rizotomía por radiofrecuencia, la compresión mediante balón inflable, la inyección de glicerol, la radiocirugía y la descompresión microvascular. La inyección de alcohol absoluto en el ganglio de Gasser que se utilizó hace algunos años ha sido un procedimiento que se ha abandonado por los efectos secundarios que genera, como son las disestesias dolorosas. La descompresión microvascular es considerada el procedimiento de primera elección en pacientes que no tengan contraindicación para anestesia o en aquellos con una neuralgia del trigémino que comprometa la primera rama. La mejoría de los pacientes con este procedimiento es de 98%. La radiocirugía también puede utilizarse; sin embargo, se ha descrito una recurrencia del dolor de 55% a cinco años (Haines y Chittum, 2003).

NEURALGIA GLOsofaríngea

Esta neuralgia es bastante rara y está caracterizada por un dolor de tipo neurálgico localizado en la región de la

garganta, principalmente en la base de la lengua, el paladar blando o la fosa amigdalina. Puede irradiarse al ángulo de la mandíbula y más raramente al conducto auditivo externo y el cuello. El dolor se desencadena al toser, bostezar, masticar o hablar. Este dolor puede asociarse a episodios de bradicardia, hipotensión y en casos raros hasta a crisis sincopales. La mayor parte de los casos son considerados como idiopáticos. Las formas sintomáticas presentan dolor entre los paroxismos y hay déficit sensitivo en la distribución del nervio glossofaríngeo (Rushton *et al.*, 1981).

NEURALGIA DEL NERVIo INTERMEDIO

Esta forma de neuralgia que es bastante rara está caracterizada por paroxismos de dolor localizados en el canal auditivo, la oreja y el paladar blando. El dolor puede irradiarse al ángulo de la mandíbula y la región temporal. Los ataques de dolor pueden estar acompañados de lagrimeo, cambios en el gusto y salivación. El herpes zóster puede ser una de las causas de esta neuralgia y asociarse a parálisis facial, síntomas auditivos o vértigo.

NEURALGIA DE SLUDER Y DE CHARLIN

Estas dos neuralgias son muy parecidas y el dolor está localizado en el ángulo interno del ojo. Éste puede irradiarse a la ceja, a la órbita o hacia la nariz o la mandíbula. El lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal, estornudos frecuentes y enrojecimiento de la frente son síntomas que característicamente acompañan a esta neuralgia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la cefalea tipo Horton.

NEURALGIA SUPRAORBITARIA

Esta neuralgia es también muy rara y está caracterizada por un dolor de tipo neurálgico en el área del agujero correspondiente al nervio supraorbitario en la frente. El dolor se localiza en la región frontal hacia la línea media y hay una sensibilidad especial al palpar el nervio en la región supraorbitaria.

NEURALGIA OCCIPITAL

La *International Headache Society* la clasifica como una neuralgia en la distribución del nervio occipital, acompañada de hipoestesia o disestesias en la zona occipital comprometida. Se ha informado en algunos casos, de un dolor lancinante en esta zona, producida por una arteritis temporal (Judt y Mock, 1991). No hay ninguna evidencia de que esta neuralgia se genere por irritación del nervio occipital. La sección del nervio puede mejorar los síntomas pero no en forma definitiva. El criterio diagnóstico fundamental, es la respuesta a la infiltración del nervio con anestésicos locales. En el diagnóstico diferencial

debe considerarse la neuralgia de la raíz C2, lesiones cervicales altas, de fosa posterior o unión craneocervical.

Síndromes Faciales Dolorosos con compromiso de Pares Craneales

En este grupo de síndromes, el dolor en la cara es el síntoma característico y se acompaña del compromiso de uno o varios pares craneales. El grupo de síndromes más frecuente es aquel asociado a compromiso del nervio óptico o a los pares oculomotores. Los otros síndromes están asociados a compromiso del VII, VIII, IX y X pares craneales.

Compromiso de la visión, movimientos oculares o función pupilar

Los defectos de refracción y convergencia, aunque no se asocian con tanta frecuencia al dolor, pueden producir síntomas dolorosos alrededor del ojo y la cara. Estos dolores pueden confundirse con cefaleas tensionales. El glaucoma o procesos inflamatorios a nivel del ojo como la queratitis, la iridociclitis, la escleritis o la uveítis pueden manifestarse con dolor severo a nivel orbitario y la cara, además del ojo rojo y cambios pupilares. El diagnóstico diferencial con las neuralgias trigémino autonómicas o la migraña puede ser difícil. La neuritis óptica es otra causa de dolor retroocular y facial, se inicia con los movimientos del ojo en más de 80% de los casos. Se acompaña de disminución de la agudeza visual, escotomas y desaturación de los colores. Las principales causas de neuritis óptica son la escleritis múltiple u otras enfermedades inflamatorias, vasculares o infecciosas como la sarcoidosis y el VIH entre otros. La RM de órbitas puede ser de utilidad en el diagnóstico, mostrando zonas de hiperintensidad a nivel del nervio óptico en las secuencias de T2.

Arteritis Temporal

La arteritis temporal se observa en pacientes de edad y el dolor se localiza en la región frontotemporal y con menor frecuencia en la región orbitofrontal. El dolor se asocia a debilidad en la mandíbula que se inicia al masticar y se le conoce como claudicación de la mandíbula. La elevación en la velocidad de sedimentación, con presencia de proteína C reactiva son estudios casi obligatorios para el diagnóstico (Salvarini *et al.*, 2002). Los criterios diagnósticos para arteritis temporal están listados en el cuadro 16-14. El diagnóstico oportuno es fundamental

para evitar problemas de isquemia. En cerca de 20% de los pacientes ocurre una neuropatía óptica isquémica o compromiso de pares oculomotores (hay amaurosis fugaz en 10% de los pacientes, compromiso visual en forma permanente en 8% y diplopía en 4%). Una complicación rara pero que puede observarse, es un evento cerebrovascular isquémico debido a la arteritis en 3 a 7% de los pacientes. El tratamiento debe hacerse con esteroides (prednisona) a dosis de 1 mg/kg.

OFTALMOPLEJÍAS DOLOROSAS

Las oftalmoplejías dolorosas son otras patologías que deben tenerse en cuenta. Éstas pueden producir dolor a nivel del ojo, la órbita o la frente. Pueden generarse por problemas inflamatorios en 45% de los casos, seguidas por patologías vasculares en 24%, neoplasias en 20%, infecciones en 2% y miopatías en 1%. Las miositis oculares son raras y afectan los músculos oculares, comprometiendo el recto medio. Está caracterizada por dolor alrededor de la órbita, acompañada de diplopía, ptosis y signos de inflamación del ojo. La RM de órbitas muestra inflamación de los músculos. Esta patología responde bastante bien a los esteroides.

Otra patología no específica de tipo granulomatosa e inflamatoria es el seudotumor orbitario, puede comprometer la úvea, la esclera, los músculos orbitarios, la glándula lacrimal, o el nervio óptico. Esta enfermedad está caracterizada por dolor orbitario, exoftalmos y parálisis oculomotora con diplopía. La respuesta a los esteroides es bastante satisfactoria. La inflamación a nivel de la órbita y músculos oculomotores también puede estar producida por el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea, la dermatomiositis, la granulomatosis de Wegener y la sarcoidosis. Se caracterizan clínicamente por dolor facial y parálisis oculomotora con diplopía.

Las infecciones a nivel orbitario pueden ser producidas por hongos (mucormicosis, aspergilosis), bacterias (por problema de sinusitis), parásitos (cisticercosis), herpes zóster, VIH, sífilis o tuberculosis y ocurren en pacientes inmunocomprometidos. Las lesiones vasculares de la órbita típicamente están producidas por malformaciones arteriovenosas o fistulas arteriovenosas que llevan a inyección conjuntival, edema palpebral, exoftalmos pulsátil y quemosis. Las lesiones neoplásicas se presentan con diplopía, disminución de la agudeza visual, exoftalmos y dolor. Están producidas por metástasis, o por tumores de estructuras vecinas a la órbita o más raramente por tumores primarios como sarcomas. Las orbitopatías endocrinas por hipertiroidismo son mucho más frecuentes, pero no son dolorosas.

Algunas patologías que se localizan en el vértice de la órbita o en el seno cavernoso también pueden llevar a oftalmoplejías dolorosas. El síndrome de Tolosa-Hunt que es una lesión granulomatosa localizada en el seno cavernoso o en la fisura orbitaria superior, puede producir dolor retroocular y orbitario, compromiso de la visión, las pupilas, pares oculomotores y trastornos sensitivos en la primera y segunda ramas del nervio trigémino. Lo

Cuadro 16-14. Criterios diagnósticos para arteritis temporal

Inicio de la enfermedad en pacientes mayores o igual a 50 años
Nuevas cefaleas
Anormalidad de la arteria temporal al estudio clínico
Elevación de la velocidad de sedimentación por encima o igual a 50
Anormalidad en biopsia de arteria temporal

Tres o más criterios diagnósticos dan una especificidad de 91.2% y sensibilidad de 93.5%. Un aumento de la proteína C reactiva mayor de 5 mg/L es otro criterio diagnóstico no incluido en éstos.

anterior, si se tiene en cuenta que por el seno cavernoso discurren ramas de pares oculomotores y el nervio trigémino. El diagnóstico se hace con RM de cerebro que muestra engrosamiento del seno cavernoso con toma anormal del medio de contraste. El tratamiento es también con esteroides. En cuanto a la migraña oftalmopléjica, es considerada más una neuropatía desmielinizante que una migraña como tal. Algunas lesiones inflamatorias como la sarcoidosis o lesiones infecciosas a nivel del seno cavernoso o fisura orbitaria, pueden producir síntomas similares y deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial.

Algunas causas vasculares de dolor facial incluyen aneurismas de la carótida interna, arteria comunicante posterior o arteria cerebral posterior y hay compromiso del II, III, IV, V o VI pares craneales. Algunas malformaciones vasculares o fistulas carotido cavernoso, también pueden producir un exoftalmos pulsátil. Los eventos cerebrovasculares que comprometen el bulbo como en el caso del síndrome de Wallemborg pueden producir dolor facial por afección del haz trigémino espinal.

La apoplejía hipofisaria es una entidad bastante rara en la cual puede correr peligro la vida del paciente. Puede presentarse con fiebre, deterioro de la conciencia y cambios endocrinológicos que se asocian también a dolor retroocular, cefalea o dolor facial. Puede haber compromiso de pares craneales con deterioro de la visión o de los campos visuales, compromiso de los pares oculomotores, alteraciones sensitivas de la cara, náuseas y fotofobia.

Algunas lesiones metastásicas o tumores primarios que comprometan el ápex de la órbita o el seno cavernoso también pueden producir una oftalmoplejía dolorosa. Dentro de los tumores metastásicos que más se presentan están el carcinoma nasofaríngeo, el melanoma, el cáncer de seno y el linfoma. También algunos de los tumores primarios como el meningioma, el craneofaringioma y el adenoma hipofisario pueden producir dolor facial. Si la causa de la oftalmoplejía dolorosa está en el espacio subaracnoideo, los pares oculomotores son los más afectados. Cuando el compromiso del III par craneal es por compresión, como en el caso de un aneurisma de la comunicante posterior, la pupila está comprometida, al contrario de lo que ocurre cuando el compromiso es isquémico como en el caso de la diabetes, en la cual la reacción pupilar está conservada.

DISECCIÓN CAROTÍDEA

La lesión afecta la pared de la carótida en su porción extracraneal y ocasiona dolor. Éste es referido a la cara (mandíbula, dentadura u ojo). Generalmente simula una migraña o una cefalea autonómica trigeminal. La presentación clínica es muy variada. El dolor puede tener características cambiantes y puede asociarse a un síndrome de Horner por compromiso de las fibras simpáticas a nivel de la pared de la carótida. Puede haber compromiso del hipogloso, amaurosis ipsilateral o déficit sensitivo contralateral por compromiso del flujo sanguíneo o la pre-

sencia de émbolos. La RM de cerebro y angiorrsonancia hacen el diagnóstico.

LESIONES DEL TRIGÉMINO

Hay algunas formas de dolor en la cara que se asocian a hipoestesia, hiperalgnesia o alodinia. El proceso patológico puede localizarse en el nervio trigémino, en el ganglio, en la raíz o en el tracto trigeminotalamocortical. Hay muchas causas para esta afección, pueden ser de origen inflamatorio o infeccioso, como por ejemplo la neuropatía trigeminal ocasionada por herpes o la desmielinizante ocasionada por una esclerosis múltiple. También puede haber causas tumorales, vasculares, traumáticas o secundarias a cirugía. El dolor facial por herpes es bastante frecuente, ocurre en 10 a 35% de los pacientes y se localiza en la zona inervada por la primera rama del nervio trigémino. Éste puede ser constante o paroxístico. Puede presentarse 5 a 7 días antes de la erupción y durar tres meses. Un 25% de los pacientes desarrollan lo que es conocido como una neuralgia posherpética, cuyo dolor es más constante que el de tipo neurálgico. Este dolor se trata con amitriptilina, gabapentina, pregabalina o tramadol.

PARÁLISIS FACIAL

La parálisis facial idiopática (parálisis de Bell) es una patología común y se asocia a dolor facial que puede preceder la paresia, se localiza en la región auricular o retroauricular, en el ángulo de la mandíbula o en la región de la nuca. Hay formas de parálisis facial producidas por problema inflamatorio, infeccioso, compresivo o infiltrativo, que pueden presentarse con menos dolor. Las lesiones tumorales a nivel de la parótida aunque producen menos dolor también deben considerarse. El síndrome de Ramsay-Hunt también puede producir dolor en la cara. Está caracterizado por parálisis facial y un exantema que se localiza en la oreja, el paladar y los 2/3 anteriores de la lengua. Este síndrome puede producir además compromiso vestibuloclolear, compromiso del glossofaríngeo o del nervio vago. Cuando no está asociado al brote herpético el diagnóstico puede ser difícil.

SINUSITIS

La sinusitis también debe considerarse como desencadenante de un dolor facial, aunque las lesiones tumorales a este nivel, también pueden producir dolor. El dolor de la sinusitis frontal se localiza en la región frontoorbitaria, el de la maxilar se irradia a la mejilla, el paladar y el maxilar, incluyendo la dentadura. El dolor de la sinusitis etmoidal se localiza entre los ojos o en la órbita y puede empeorarse con los movimientos oculares. La sinusitis esfenooidal es la menos común, se presenta en menos de 5%. El dolor puede localizarse en la región de la frente, región occipital, región temporal o en el área del vértex. El

dolor puede iniciarse caminando, agachándose, haciendo maniobra de Valsalva o inclinándose hacia adelante. Puede haber fiebre, anosmia o hiponosmia, en raras ocasiones puede haber compromiso de los pares craneales II, IV, V y VI. El dolor de estas sinusitis puede parecerse mucho a una migraña y por esto debe considerarse este diagnóstico diferencial. Las principales complicaciones de una sinusitis esfenoidal son una meningitis, una trombosis de seno cavernoso, un absceso subdural, una trombosis venosa, una oftalmoplejía o una insuficiencia hipofisaria. Por todas estas complicaciones es necesario hacer un diagnóstico y tratamiento temprano, para evitar complicaciones que lleven al paciente a la muerte o a una complicación severa.

El estudio de elección para el diagnóstico de esta patología, es la TAC o la RM de senos paranasales.

DISFUNCIÓN DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

El dolor producido por disfunción de la articulación temporomandibular también puede ser difícil de diagnosticar. Éste puede localizarse en la cara o simular una cefalea tensional. Se desencadena con los movimientos de la mandíbula o al palparla. Puede presentarse bruxismo y este síntoma debe alertar sobre el posible compromiso de la articulación temporomandibular. El dolor puede ser unilateral o bilateral, se localiza en la región preauricular y puede irradiarse a la región temporal o a la nuca. Puede presentarse un traquido al abrir la boca, o *tinnitus* o vértigo. Al examen puede haber una limitación en la apertura de la boca, desviación lateral de la mandíbula o dolor a la palpación de los músculos masticatorios (Sipila *et al.*, 2002).

LESIONES INFLAMATORIAS DE LA CAVIDAD ORAL

Hay algunas patologías que se originan en la cavidad oral o en las glándulas salivales que pueden producir dolor. Los problemas inflamatorios de la mucosa o la lengua se manifiestan por un dolor muy agudo y quemante sobre todo cuando el individuo ingiere sustancias picantes. Pueden observarse cambios en el gusto. La sensación de quemadura de la mucosa oral, especialmente de la lengua puede producirse como consecuencia de un síndrome de Sjögren o estar asociada a enfermedades sistémicas, como la anemia por deficiencia de hierro. También puede producirse esta sensación por problemas psiquiátricos. Las lesiones inflamatorias de las glándulas salivales, también pueden ocasionar dolor y disminución o aumento de la saliva.

DOLORES REFERIDOS

Hay dolores reflejos que deben tenerse en cuenta, como por ejemplo, el dolor referido al cuello, la mandíbula o los dientes, originado en problemas coronarios. La disec-

ción carotídea también puede producir dolor referido a la cara. Las lesiones de la hipofaringe o laringe pueden irradiarse al oído produciendo otalgia. La infiltración del nervio vago por lesiones neoplásicas del pulmón también pueden llevar a dolor irradiado a la cara.

Causas raras de dolor facial

Hay algunas formas de dolor facial, raras, como por ejemplo las producidas por compresión de las gafas para nadar, o el dolor quemante y enrojecimiento del pabellón auricular producido también por compresión a este nivel y que puede generar dolor facial e inclusive cefalea. El síndrome de Eagle o síndrome estiloide producido por la elongación de la apófisis estiloide o calcificación del ligamento estiloide. Éste puede producir dolor al nivel de la articulación temporomandibular y simula una neuralgia del glossofaríngeo.

Dolor facial idiopático persistente

Este dolor se conocía antiguamente como neuralgia atípica del trigémino o dolor facial atípico. Es relativamente frecuente y está caracterizado por un dolor facial continuo, localizado en un área determinada de la cara, y está presente casi siempre durante todo el día. No se acompaña de otros síntomas o signos. La causa no se conoce, aunque se ha atribuido a lesión del nervio trigémino ocasionada por cirugía o traumatismo. Hay comorbilidad con problemas psiquiátricos. El tratamiento no es satisfactorio, aunque puede usarse la amitriptilina.

Otras cefaleas primarias

Cefalea asociada a la actividad sexual

La cefalea asociada a la actividad sexual tiene una prevalencia aproximada de 1%. La edad promedio de aparición es a los 40 años. Sin embargo, existen dos picos para la primera presentación de esta cefalea, que es entre los 20 y 24 años de edad y otro entre los 35 y 44 años. La duración promedio de este dolor de cabeza es de 30 min. Es generalmente occipital o generalizado. El tipo de dolor puede ser no pulsátil, pulsátil o tipo picada. Algunos enfermos refieren varios tipos de dolor.

La mayoría de los pacientes son sanos, 66% de los pacientes sufren de otro tipo de cefalea como una cefalea tensional en 36% de los casos, cefalea benigna del ejercicio en 30%, o migraña en 26%. La actividad sexual extramatrimonial parece ser un precipitante de este tipo de cefalea. Ésta puede dividirse en preorgásmica o tipo 1 y orgásmica o tipo 2. La cefalea preorgásmica es un dolor sordo en toda la cabeza y en el cuello que aumenta en la medida que se produce más excitación. Se siente contracción a nivel de la nuca y de la mandíbula y se relaciona mucho con una cefalea tensional. Esta forma de cefalea asociada a la actividad sexual tipo 1 es menos frecuente y ocupa 20% de los casos. El 80% restante corresponde a la cefalea asociada a la actividad sexual o tipo 2.

La cefalea asociada a la actividad sexual o tipo 2 u orgásmica, es una cefalea de aparición súbita, muy seve-

ra y ocurre momentos antes del orgasmo, durante el orgasmo o segundos después. Recientemente algunos estudios experimentales han atribuido esta cefalea orgásmica a una pobre autorregulación cerebral. Otros autores han explicado la fisiopatología como relacionada con la liberación de neurocininas, serotonina y catecolaminas.

El diagnóstico diferencial de esta cefalea es con una hemorragia subaracnoidea (HSA) o una disección carotídea. La HSA por ejemplo ocurre durante la actividad sexual en 4 a 12% de los casos. Algunos síntomas de alarma deben hacer sospechar una cefalea grave, como por ejemplo el vómito, deterioro de la conciencia, presencia de meningismo, alteraciones motoras o sensitivas o problemas visuales. Por tal motivo cuando una cefalea asociada a la actividad sexual aparezca por primera vez, una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral debe practicarse para excluir una hemorragia subaracnoidea. Si la TAC es normal debe practicarse una punción lumbar.

El pronóstico de esta cefalea asociada a la actividad sexual es excelente, en la mayor parte de los casos, aparece por periodos de semanas o meses y desaparece sin ningún tratamiento. El número de ataques por periodo puede ser de 2 a 50, los periodos de cefalea pueden recurrir. Aproximadamente 25% de los casos presenta una cefalea continua sin remisión. En cuanto a pronóstico no hay diferencia entre la cefalea tipo 1 y 2.

Este tipo de dolor puede inquietar mucho al paciente y es por esto que el tratamiento debe contemplar una buena asesoría y explicación de este tipo de dolor, informándole al paciente sobre la benignidad de esta cefalea y el buen pronóstico. En realidad no hay un tratamiento para el dolor agudo, analgésicos como el ibuprofeno, el diclofenaco, el paracetamol o el ácido acetilsalicílico son de muy poca utilidad. La indometacina administrada a una dosis de 25 a 100 mg $\frac{1}{2}$ hora antes de la actividad sexual puede ser de mucha ayuda. Para los pacientes en quienes el dolor es más prolongado o más frecuente puede prescribirse propranolol, metoprolol o diltiazem.

Cefalea de la cabeza explotándose

Esta cefalea fue descrita por Pearce en 1988 y está caracterizada por una sensación de que la cabeza fuera a explotarse al paciente, se asocia frecuentemente a la percepción de luces. Algunos la describen como una cuasi epilepsia, como las mioclonías que ocurren cuando un individuo está iniciando el sueño (Pearce, 1988).

Cefaleas tipo "puñalada":

Se han descrito tres tipos de esta cefalea: la cefalea "pica hielo", el síndrome "pinchazo-sacudida" y la oftalmodinia.

Cefalea "pica hielo"

Este tipo de cefalea fue descrita inicialmente por Raskin en 1980 y está caracterizada por una sensación de puñalada en la cabeza producida con un instrumento punzocortante como un pica hielo. El dolor se localiza en la región temporal u orbitaria, más que en la región occipital o parietal. Se presenta durante una migraña o antes. Este dolor también se ha descrito asociado a una cefalea de tipo Horton. El diagnóstico diferencial se hace con

una neuralgia del trigémino o un síndrome de Sunct. Afecta más al sexo masculino.

Cefalea tipo pinchazo-sacudida

Ésta parece ser una variante de la cefalea tipo pica hielo, pero tiene una mayor duración, se asocia a una cefalea tensional, a una migraña o a una cefalea de tipo Horton. Tiene una duración menor a 1 min y debe diferenciarse de una cefalea hemicraneal crónica paroxística, que tiene una duración de más de 3 min.

Oftalmodinia

Esta cefalea está caracterizada por una picada súbita en el ojo, ocurre en más de 60% de pacientes que sufren migraña. Todas estas cefaleas reponen bastante bien a la indometacina a una dosis de 50 mg tres veces al día.

Cefalea asociada a la tos

Este tipo de cefalea asociada a la tos, a la risa o al estornudo, inicialmente se pensaba que estaba relacionada con un aumento de la presión intracraneal producida por un tumor o una obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo. Posteriormente se ha observado que puede presentarse sin aumento de la presión intracraneal, puede durar 2 meses a 2 años y el dolor se presenta como hemicraneal u holocraneal. Es más frecuente en el sexo masculino con una relación de 4:1 y responde bien a la indometacina.

Cefalea asociada al ejercicio

Este tipo de cefalea fue descrito inicialmente por Hipócrates y está caracterizada por una cefalea pulsátil, que puede asociarse a fenómenos visuales, recordando mucho a una migraña. El dolor se asocia a ejercicio y a deportes como el tenis, el squash, el remo, la lucha libre, el trote y así consecutivamente practicados en condiciones de temperaturas elevadas, asociadas a humedad o al ejercicio en alturas importantes. Este tipo de cefalea parece estar relacionada con vasodilatación; sin embargo, su fisiopatología no es clara. Para aliviar este dolor se recomienda hacer el ejercicio en forma progresiva en lo posible y realizar un calentamiento adecuado. Esta cefalea también responde a la indometacina (Schwedt *et al.*, 2006).

Cefalea hipócnica

Esta cefalea fue también descrita por Raskin en 1988. No es una cefalea tan frecuente, se han descrito unos 70 casos en la literatura y está caracterizada por un dolor de cabeza que puede ser hemicraneal u holocraneal. Su frecuencia oscila entre cuatro veces en una noche a dos veces por semana. La edad de presentación puede ser entre los 26 y los 83 años de edad. El dolor inicia 2 a 4 h después de haber conciliado el sueño y puede ser de moderada intensidad alcanzando una duración que puede oscilar entre 15 min y 3 h. Se asocia en ocasiones a náuseas, sonofobia y fotofobia y pueden presentarse síntomas autonómicos como lagrimeo. Muchos de los episodios de dolor inician durante el sueño MOR. Algunos investigadores consideran que la pobre secreción de melatonina puede estar relacionada con este dolor.

El tratamiento puede hacerse con carbonato de litio 300 a 600 mg antes de dormir o con fármacos como la melatonina, la cafeína, la prednisona o la flunarizina.

Cefalea en "trueno"

Ésta es una cefalea muy intensa de aparición súbita, que puede simular una hemorragia subaracnoidea por la ruptura de un aneurisma y que alcanza una máxima intensidad de dolor en 1 min. Se han descrito casos asociados a aneurismas no rotos de la arteria carótida interna, con vasospasmo segmentario o en pacientes con una migraña o una cefalea tensional. Este tipo de dolor también puede presentarse en pacientes con meningitis, trombosis de senos venosos, edema cerebral, hematomas, disección carotídea o vertebral o en hidrocefalias obstructivas. Puede presentarse no asociada a patología alguna. A estos pacientes se les estudia con una TAC o una RM de cerebro. Una angiografía cerebral, no debe realizarse de rutina (Schwedt *et al.*, 2006).

Hemorragia subaracnoidea

Aproximadamente 11 a 25% de los pacientes con una cefalea en trueno presentan una hemorragia subaracnoidea. El 85% de los casos de hemorragia subaracnoidea corresponde a la ruptura de un aneurisma. Las hemorragias perimesencéfalicas no producidas por ruptura de un aneurisma ocurren en 10% de los casos y tienen un magnífico pronóstico. Otras patologías como malformaciones arteriovenosas, fistulas durales, aneurismas micóticos o abuso de cocaína ocupan el resto de los casos. Una pérdida de la conciencia ocurre en 33% de los casos de hemorragia subaracnoidea. Otros síntomas que pueden observarse son: convulsiones en 6 a 9% de los casos, delirio en 16%, puede presentarse rigidez de nuca, náuseas, vómito, mareo o fotofobia. Las hemorragias en el fondo de ojo ocurren en 20 a 40% de los pacientes, siendo más frecuentes en aquellos con deterioro de la conciencia. La TAC cerebral tiene una sensibilidad de 100% en las primeras 12 h de ocurrida la hemorragia subaracnoidea, pero baja a 50% en la primera semana. Si la TAC cerebral no es conclusiva y hay sospechas de una hemorragia subaracnoidea, debe procederse a practicar una punción lumbar. La espectrofotometría es más sensible después de las 12 primeras horas de sucedida la hemorragia (Schwedt *et al.*, 2006).

Cefalea por trombosis de senos venosos

Aproximadamente 2 a 10% de los pacientes con dolor de cabeza ocasionado por una trombosis de senos venosos, se presenta como una cefalea de tipo trueno. Aunque éste es un síntoma común en los pacientes con trombosis de senos venosos y ocurre en 75 a 95% de los pacientes, ésta tiende a ser subaguda y creciente en intensidad. El dolor aumenta con la tos, el estornudo o cualquier maniobra de Valsalva. Aumenta también al cambiar de la posición de decúbito a la supina. La trombosis de senos venosos se asocia también a otros síntomas como convulsiones, signos de focalización o deterioro de la concien-

cia. Un 15 a 30% de los pacientes presentan una cefalea aislada. La trombosis de senos venosos es más frecuente en el puerperio. La TAC cerebral es normal en 25% de los casos, en pacientes con signos de focalización las anomalías en la TAC ascienden a 90%. Estas anomalías incluyen infartos venosos, edema cerebral o hiperintensidad del seno ocluido. Una resonancia magnética de cerebro con venografía es importante para el diagnóstico de esta patología (Schwedt *et al.*, 2006).

Cefalea de rebote por cafeína y nicotina

Los vasoconstrictores no generan dolor de cabeza; sin embargo, se puede producir un fenómeno de rebote generando vasodilatación, cuando una persona fuma mucho o ingiere bebidas ricas en cafeína como el café, el te, la Coca-Cola u otras sustancias que contengan cafeína. En personas que toman más de seis tasas de café al día se produce una baja en el flujo sanguíneo cerebral y un aumento en las regiones frontales durante la abstinencia.

Esta cefalea en personas en quienes ingieren café en forma importante durante la semana, se produce con frecuencia los fines de semana cuando el individuo hace abstinencia.

Cefalea por hipotensión intracraneal

La cefalea es el síntoma más frecuente asociado a la hipotensión intracraneal. A diferencia de la hipertensión intracraneal, en la cual la cefalea se presenta en 30 a 80% de los casos, la cefalea por hipotensión intracraneal se presenta en todos los casos. El dolor es frontal, occipital o difuso. Se acentúa al ponerse la persona de pie y mejora al acostarse, puede ser muy severo, pulsátil o no pulsátil y no mejora con los analgésicos. Aumenta con el movimiento de la cabeza, al toser o estornudar. Entre más intensa la cefalea más posibilidades de que se produzca mareo, náuseas, vómito o *tinnitus*. El estudio neurológico es normal, aunque puede haber rigidez de nuca. Este tipo de cefalea se ha clasificado en sintomática, donde no hay evidencia de escape de líquido cefalorraquídeo (LCR) o enfermedad sistémica y sintomática donde hay evidencia de escape de LCR como en los casos de traumatismo, craneotomía, cirugía de columna o como consecuencia de una punción lumbar o raquia fallida, donde se produce una rasgadura de la duramadre. Este síndrome de disminución de la presión intracraneal puede producirse como consecuencia de una rinoliquia, de tipo espontánea o postraumática, o como consecuencia de un tumor de la hipófisis. Para este tipo de cefalea se han propuesto varios tratamientos como reposo en cama, administración de líquidos intravenosos, esteroides, cafeína o colocación de un parche de sangre. La cafeína actúa como un vasoconstrictor al bloquear los receptores de adenosina en el cerebro. Se recomienda el uso de 500 mg de benzoato de cafeína sódica IV. Se disuelve este fármaco en un litro de lactato de Ringer, se pasa durante la primera hora, luego se repite otro litro con la cafeína en la segunda hora. Esto produce una mejoría en 85% de los casos. El parche es de gran utilidad y tiene un porcentaje muy elevado de éxito, hasta de 95 % (Mokri, 2003).

Cefalea por aumento de la presión intracraneal

La cefalea por hipertensión intracraneal puede ser idiopática, sin una causa identificable, o sintomática debido a una trombosis de senos venosos, hipoparatiroidismo, intoxicación por vitamina A, lupus eritematoso, enfermedad renal, o a fármacos. La hipertensión intracraneal idiopática, o pseudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna es una entidad cuyo origen no se conoce y se produce más en mujeres obesas. El diagnóstico definitivo no puede hacerse sin descartar otras causas de aumento de la presión intracraneal como tumores cerebrales, infecciones, encefalopatía hipertensiva, hidrocefalia y demás.

El término hipertensión intracraneal benigna se ha descartado por la no benignidad de la patología, que aunque en algunos casos puede revertir sin consecuencias importantes, en otras puede producir ceguera. En 80% de los casos puede generarse disminución de la agudeza visual y en 10% ceguera. Esta cefalea ocurre en 1 de cada 100 000 personas por año en la población en general; y en 19.3 de cada 100 000 mujeres obesas entre los 20 y 44 años. El dolor puede ser bifrontal o bitemporal, pulsátil o no pulsátil, se presenta con frecuencia al levantarse, puede ser intermitente, y se puede asociar a *tinnitus*, diplopía, disminución de la visión, dolor en los hombros o mareo. El estudio neurológico es normal excepto por la presencia de papiledema o parálisis del VI par craneal. La RM de cerebro no muestra masas o lesiones que puedan producir hipertensión intracraneal, puede observarse una silla turca vacía. Por lo demás, los estudios de imágenes son normales. La punción lumbar evidencia un aumento de la presión intracraneal. Un signo frecuente, es un soplo audible en la cabeza del paciente, que desaparece con la compresión de la carótida. El soplo se origina por turbulencia generada en los senos venosos. El tratamiento de la hipertensión intracraneal idiopática se hace con punciones lumbares repetidas, acetazolamida a dosis de 500 mg cada 12 h, que puede llevarse inclusive a 2 g por día o con la administración de furosemida a dosis de 40 a 160 mg por día. El uso de esteroides es discutido pero puede ser efectivo en algunos casos de hipertensión intracraneal idiopática. En los casos en los cuales no hay respuesta a las anteriores terapéuticas puede utilizarse el tratamiento quirúrgico al realizar una derivación ven-

triculooperitoneal o ventriculoatrial. La fenestración de la duramadre que cubre el nervio óptico también se ha usado en casos de papiledema con disminución progresiva de la visión.

Cefalea por neoplasias intracraneales

La cefalea como manifestación inicial de un tumor cerebral ocurre en 50% de los casos y asciende a 60% durante la evolución del tumor. El dolor de cabeza como manifestación inicial de un tumor de la hipófisis, craneofaringioma o tumor del ángulo pontocerebeloso es raro. En los tumores infratentoriales, la cefalea es muy común y ocurre hasta en 85% de los casos. El dolor puede ser bilateral, aunque también puede detectarse en el lado donde se encuentra el tumor. Las metástasis que invaden las meninges pueden ocasionar una carcinomatosis meníngea con cefalea global y signos de irritación meníngea. Algunas veces los tumores cerebrales pueden generar una cefalea que simula una migraña, presentando incluso un aura. En algunos estudios se han descrito estos dolores en pacientes con tumores cerebrales. En 85%, el dolor es intermitente, en 15% es pulsátil, en 20% se inicia con los cambios de posición y también con la maniobra de Valsalva en 25% de los casos. La cefalea es del lado del tumor en 30% de los casos. La mitad de los pacientes presentan náuseas o vómito, 25% de los enfermos dolor de cabeza durante el sueño o al despertarse. El 42% de los pacientes muestran aumento de la presión intracraneal (Wen *et al.*, 2001).

Para terminar este capítulo, hay conclusiones importantes para tener en cuenta: 1) la mayor parte de las cefaleas son primarias; 2) muchos de los pacientes que consultan al neurólogo, presentan cefaleas de tipo migraña o una cefalea crónica diaria; 3) el paciente con cefalea siempre quiere que lo oigan, que discutan con él su diagnóstico y tratamiento; 4) muchos de los pacientes con cefalea necesitan que se les tranquilice, a la mayoría se les puede ofrecer un tratamiento y pocos requieren estudios; 5) diversas cefaleas pueden tratarse, como por ejemplo las migrañas pero otras son más difíciles de manejar como la cefalea crónica diaria. El paciente agradece una explicación honesta, y 6) por sobre todo el paciente le interesa un médico que se interese por su condición y que le oiga su historia.

REFERENCIAS

- Anzola GP, Magoni M, Guindani M *et al.*: Potential source of cerebral embolism in migraine with aura Neurology 1999; 52:1622-1625.
- Ayata C, Jin H, Kudo C *et al.*: Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59:652-661.
- Bigal ME, Bigal JM: Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population. Headache 2001;41:710-719.
- Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD *et al.*: Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. Headache 2004;44:684-691.
- Breslau N y Davis GC: Migraine, major depression and panic disorders: A prospective epidemiologic study of young adults. Cephalalgia 1992;12:85-90.
- Cerbo R, Barbanti P, Fabrinni G *et al.*: Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension type headache: pathogenic implications. Headache 1998;38:453-457.
- Dahlof CGH, Solomon G: The burden of Migraine to the individual sufferer: a review European Journal of Neurology 1998;5:525-533.

- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al.:** Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371-377.
- Dodick D, Rozen T, Oadsby P et al.:** Cluster Headache. *Cephalalgia* 2000;20:787-803.
- Dodick DW:** Indomethacin responsive headache-syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:19-26.
- Dodick DW, Silberstein SD:** Migraine prevention. *Pract Neurol* 2007;7:383-393.
- Etmiman M, Takkouche B, Isorna FC et al.:** Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330: 63.
- Featherstone HJ:** Migraine and muscle contraction headaches: a continuum. *Headache* 1985;25:194-198.
- Feinuk W, Humphrey PP, Perren MJ et al.:** Rationale for the use of 5-HT₁ like agonists in the treatment of migraine. *J Neurol* 1991;238:S57-S61.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al.:** Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
- Friedman BW, Greenwald P, Bania TC et al.:** A randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007;69:2038-2044.
- Gibb CM, Davies PTG, Glover V et al.:** Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia* 1991;11:93-95.
- Goadsby PJ, Boes C:** New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(suppl 2):ii6-ii9.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD:** Migraine-current understanding and treatment. *New Eng J Med* 2002;346:257-270.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD:** Migraine current understanding and treatment. *N Eng J Med* 2002;346:257-270.
- Haines SJ, Chittum CJ:** Which operation for trigeminal neuralgia? *Practical Neurol* 2003; 3:30-35.
- Harch JP, Moore PJ, Cyr-Provost M et al.:** The use of electromyography and muscle palpation in the diagnosis of tension type headache with and without pericranial involvement. *Pain* 1992;49:175-178.
- Headache Classification Committee:** Olesen J, Bousser MG, Diener HC et al.: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.** The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):9-160.
- Hearing R, Couturier GM, Steiner TJ et al.:** Anticardiolipin antibodies in migraine. *Cephalalgia* 1991;11:19-21.
- Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD:** A comparison of pharmacologic (amitriptyline HCL) and nonpharmacologic (cognitive-Behavioral) therapies for chronic tension headaches. *J Consult Psychol* 1991;59:387-393.
- Hu XH, Markson LE, Lipton RB et al.:** Burden of Migraine in the United States: disability and economic costs. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:813-818.
- Jensen R:** Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 1999;19:602-621.
- Jundt JW, Mock D:** Temporal arteritis with normal erythrocyte sedimentation rate presenting as an occipital neuralgia. *Arthritis Rheum* 1991;34:217.
- Katusic S, Beard CM, Bergtrahl E et al.:** Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester Minnesota 1945-1984. *Ann Neurol* 1990;27:85-95.
- Lance JW, Goadsby PJ:** Migraine Clinical Aspects (pp 59-86). En: Lance JW y Goadsby PJ: *Mechanism and Management of Headache*, Philadelphia: Elsevier, 2005.
- Lance JW y Anthony M:** Some clinical aspects of migraine: A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol* 1966;15: 356-361.
- Laurence KM:** Genetics of Migraine. En: JN Blau (ed). *Migraine. Clinical and research aspects* (pp 479-484), Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987.
- Leao AAP:** Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
- Levin M:** Classification of primary headaches concepts and controversies. *Continuum* 2006;12(6):32-51.
- Levin M, Peterlin BL, Ward TN:** Review of International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) diagnoses of 50 consecutive patients with chronic daily headache. *Cephalalgia* 2005;25:999.
- Levine SR, Josep R, D Andrea G et al.:** Migraine and the lupus anticoagulant. Case reports and review of the literature. *Cephalalgia* 1987;7:93-99.
- Li D, Rozen TD:** The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002;22:66-69.
- Lipton RB, Bigal ME:** Classification of primary headaches. *Neurology* 2004;63:427-435.
- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K et al.:** Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58:885-894.
- Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF:** An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994;34:319-328.
- Mark D, Ehrenberg BL:** Migraine related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43: 2476-2483.
- MartinVT:** Menstrual migraine: a review of prophylactic therapies. *Curr Pain Head Reports* 2004;8:229-237. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ et al.: Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:308-318.
- Mathew N, Schoener J:** *Acute pharmacotherapy of tension-type headache. The headache*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 661-666.
- Mathew N, Bentsen L:** *Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. The headache*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 667-673.
- May A:** Update on the diagnosis and management of Trigemino-Autonomic Headaches. *J Neurol* 2006;253:1525-1532.
- Menken M, Munsat TL, Toole JF:** The global burden of disease study: implications for Neurology. *Arch Neurol* 2000; 57(3):418-420.
- Mokri B:** Headache caused by decreased intracranial pressure: diagnosis and management. *Curr Opin Neurol* 2003;16: 319-326.
- Monteiro JM, Rosas MJ, Correia AP et al.:** Migraine and intracranial vascular malformations. *Headache* 1993;33: 563-565.
- Pearce JM:** Exploding head syndrome. *Lancet* 1988;2:270-271.
- Porta M, Loiero M, Gamba M:** Treatment of tension type headache by botulinum toxin in pericranial muscles. *Cephalalgia* 1999;19:453-454.
- Ramadan NM:** Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:91-95.
- Rapoport AM:** Pharmacological Treatment of Headache (pp 142-170) en: *Therapy in Neurology. Education programme Syllabus*. American Academy of Neurology, San Francisco, 2004.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M et al.:** Epidemiology of headache in general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-1157.

- Rushton JG, Stevens JC, Miller RH:** Glossopharyngeal neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol* 1981;38:201-205.
- Salvarini C, Cantini F, Bojardi L et al.:** Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Eng J Med* 2002;347:261-271.
- Sandrini G, Antonaci F, Pucci E et al.:** Comparative study with EMG, pressure algometry and manual palpation in tension-type headache and migraine. *Cephalalgia* 1994;14(6):451-457.
- Schwedt T, Matharu MS, Dodick DW:** Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006;5: 621-631.
- Schwedt J, Dodick DW:** Headaches and their relationship to cerebrovascular and cardiovascular disease. *Continuum* 2006;12(6):194-212.
- Selby G y Lance JW:** Observations of 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23-32.
- Siccoli M, Basetti C, Sandor PS:** Facial Pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol* 2006;5:257-267.
- Silberstein SD:** Practice parameter: Evidence Based Guidelines for Migraine Headache (an evidence-based review). AAN enterprise, 2000.
- Silberstein SD:** Menstrual Migraine. *J Womens Health Gen Based Med* 1999; 8(7):919-931.
- Sipila K, Zitting P, Siira P et al.:** Temporomandibular disorders. Occlusion and neck pain in subjects with facial pain: a case control study. *Cranio* 2002;20:158-164.
- Slater R:** Benign recurrent vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:363-367.
- Steiner T, Lange R:** Aspirin in episodic tension type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003;23:59-66.
- Stephen S, Richard BL, Peter JG:** *Headache in Clinical Practice*. Editorial Isis Medical Media, Oxford, 1998.
- Stewart WF, Lipton RB, Whyte MS et al.:** An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assesment (Midas) score. *Neurology* 1995;53:988-994.
- Sturzenegger MH, Meinberg O:** Basilar artery migraine: a followup study of 82 cases. *Headache* 1985;25:408-415.
- Tomsak RL, Jergens PB:** Benign recurrent transient monocular blindness: a possible variant of acephalgic migraine. *Headache* 1987;27:66-69.
- Weiller C, May A, Limmroth V et al.:** Brain stem activation in spontaneous human migraine attack. *Nature Medicine* 1995;1:658-660.
- Wen PY, Teo SK, Black PM:** Clinical, Imaging and laboratory diagnosis of brain tumors (pp 217-248). En: Kaye AH, Laws ER: *Brain Tumors*, Churchill Livingstone, London, 2001.
- Wolfe F:** Two muscle pain syndromes: fibromyalgia and and myofascial in syndrome. *Pain Management* 1990;3:153-164.
- Young WB, Silberstein SD:** Migraine: Sprectrum of Symptoms and diagnosis *Continuum* 2006;12(6):67-86.

Movimientos involuntarios

William Fernández Escobar, Pablo Lorenzana Pombo, Jhon D. Ramírez,
Gabriel José Arango Uribe, Mauricio Rueda Acevedo

Las enfermedades extrapiramidales ocasionan desórdenes del movimiento que oscilan entre las discinesias, o movimientos involuntarios anormales, y los síndromes hipocinéticos rígidos, o parkinsonismo. El diagnóstico inicial de estas enfermedades depende de manera directa del cuadro clínico. Los pacientes se presentan con un despliegue continuo de alteraciones motoras que permite su observación detallada. Características como velocidad, ritmo, amplitud, oscilación y trayectoria son importantes para clasificar los desórdenes motores. La relación con déficits mentales en algunos casos y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad son auxiliares adicionales para lograr una buena precisión diagnóstica y realizar mejores tratamientos. La neurogenética y la biología molecular ayudan a encontrar la etiología y a definir el pronóstico.

FISIOPATOLOGÍA

Para emprender el estudio de estas enfermedades es útil recordar la conectividad sináptica de los núcleos basales (figura 17-1). El principal núcleo de entrada al sistema extrapiramidal es el estriado (caudado y putamen), que recibe impulsos nerviosos provenientes de toda la corteza cerebral (proyecciones excitadoras con glutamato) y de la porción compacta de la sustancia negra (dopamina). El estriado se proyecta al pálido y a la porción reticular de la sustancia negra mediante inhibición GABAérgica. El pálido interno y la sustancia negra reticular constituyen la unidad de salida de impulsos nerviosos desde los núcleos basales y se proyectan al tálamo mediante inhibición GABAérgica. El tálamo proyecta glutamato excitador hacia la corteza premotora medial (área motora suplementaria). Así queda establecido el circuito directo corteza-estriado-pálido-tálamo-corteza, que incluye dos sinapsis inhibitorias sucesivas y cuyo resultado final es promover la excitación cortical, activando los músculos agonistas y facilitando el movimiento voluntario.

El circuito indirecto de los núcleos basales incluye un paso adicional desde el estriado por el pálido externo

(GABA) y el núcleo subtalámico (glutamato) antes de llegar al pálido interno; al examinar su conectividad sináptica el resultado final es la inhibición de la actividad cortical, por lo que se considera que inhibe movimientos indeseados o a los músculos antagonistas del movimiento deseado. El núcleo subtalámico interactúa con el pálido interno y modula la unidad de salida de los núcleos basales. La sustancia negra compacta regula la unidad de entrada, que es el estriado. La dopamina es excitadora sobre el circuito directo e inhibitoria sobre el circuito indirecto, de tal manera que promueve la excitación corti-

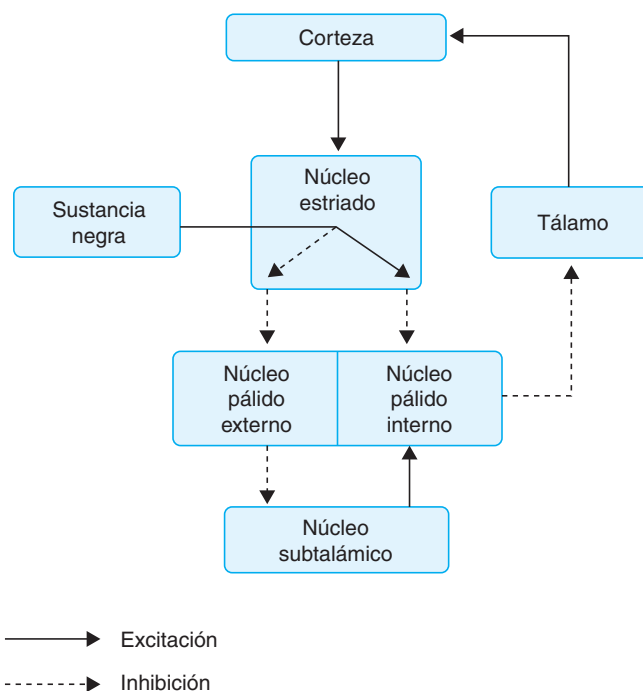


Figura 17-1. Conectividad sináptica de los núcleos basales.

cal a través de las dos vías. La falla de la innervación dopaminérgica del estriado y la consecuente hiperactividad del núcleo subtalámico conducen al parkinsonismo, mientras que la disfunción de las neuronas del núcleo estriado que se proyectan al pálido externo y la consecuente inhibición del núcleo subtalámico inducen discinesias y principalmente corea. Los medicamentos dopaminérgicos mejoran el parkinsonismo pero pueden ocasionar discinesias y los bloqueadores dopaminérgicos las mejoran pero pueden generar parkinsonismo.

SÍNDROMES HIPOCINÉTICOS RÍGIDOS (PARKINSONISMO)

El síndrome parkinsoniano se caracteriza por acinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural. La acinesia es la dificultad para iniciar el movimiento en ausencia de parálisis; se relaciona con bradicinesia (lentitud durante la ejecución del movimiento) e hipocinesia (disminución de la cantidad total de movimiento). La rigidez tiene carácter plástico durante la excursión articular, interrumpida rítmicamente con una frecuencia parecida a la del temblor, conocida como "rigidez en rueda dentada". En ocasiones, para que sea aparente, es necesario explorarla mientras el paciente mueve el otro miembro (signo de Froment). El temblor parkinsoniano es de frecuencia lenta (4 a 6 cps), en pronosupinación de las manos, generalmente de inicio unilateral; afecta los pies de manera frecuente y es raro en la cabeza. Puede ser aparente sólo cuando el paciente está bajo estrés (p. ej., cuando se le pide que cuente hacia atrás). Los pacientes con parkinsonismo idiopático presentan temblor asimétrico, dificultad para la marcha con pasos pequeños y una sensación de tener los pies pegados al piso, que unida a la tendencia a flexionar el tronco, puede llevar a la propulsión; tienen mayor dificultad para movilizarse en espacios pequeños y al girar o atravesar el dintel de las puertas. El balanceo de los brazos es limitado e inicialmente sólo afecta uno de los miembros. La cara es hipocinética, con poco parpadeo y escasa expresividad. La escritura se torna pequeña y la letra disminuye en amplitud al avanzar en el renglón (micrografía). Al evolucionar el parkinsonismo, se relaciona con inestabilidad postural con propensión a las caídas y disminución de las respuestas protectoras de los brazos, que hacen a la persona más vulnerable a complicaciones traumáticas (Fernández, 1997). La escala modificada de Hoehn y Yahr es de utilidad para estratificar el estado en el que se encuentra un paciente con enfermedad de Parkinson (cuadro 17-1).

En ausencia del uso de medicamentos que disminuyan la neurotransmisión dopaminérgica, estos síntomas predicen una pérdida celular en la porción compacta de la sustancia negra superior a 50% y una disminución de 70% en la dopamina que recibe el estriado. Es decir, el proceso patológico que produce el parkinsonismo tiene una fase presintomática y sólo se hace aparente clínicamente en una fase avanzada de la enfermedad. El 80% de los

Cuadro 17-1. Escala de Hoehn-Yahr para parkinsonismo

Estado 0	Ningún signo de enfermedad
Estado 1	Compromiso de un solo lado. Hemiparkinson
Estado 1.5	Compromiso unilateral + compromiso axial
Estado 2	Enfermedad con compromiso bilateral. No hay compromiso del equilibrio
Estado 2.5	Enfermedad bilateral leve. Recupera postura al jalarlo hacia atrás de los hombros
Estado 3	Enfermedad bilateral leve a moderada. Algún grado de inestabilidad postural, independencia física
Estado 4	Incapacidad grave. Puede caminar y levantarse de una silla sin asistencia
Estado 5	Limitado a silla de ruedas o a la cama

casos de parkinsonismo es causado por la enfermedad de cuerpos de Lewy. El restante 20% es secundario a los síndromes de *parkinson-plus* que incluyen las atrofas multisistémicas del sistema nervioso, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal.

ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Ésta es una enfermedad degenerativa de causa desconocida que afecta entre 1 a 3 de cada 1 000 personas en todo el mundo (hay variaciones geográficas en la prevalencia). Se caracteriza por muerte celular progresiva de las neuronas pigmentadas productoras de dopamina que forman parte de la porción compacta de la sustancia negra con gliosis reactiva y presencia de inclusiones eosinófilas denominadas cuerpos de Lewy. El defecto neuroquímico primordial (más no el único) es la deficiencia de dopamina en el estriado que conduce a una hiperactividad del núcleo subtalámico e inhibición consecuente del movimiento voluntario. El caudado y el putamen son respetados por el proceso patológico, lo que permite que el tratamiento de sustitución dopaminérgica pueda activar el movimiento.

Etiología

La causa de la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra no se ha esclarecido. Entre las principales teorías que tratan de explicar la etiología de esta entidad se encuentran: 1) aumento del hierro en la sustancia negra que es común a las enfermedades neurodegenerativas que causan parkinsonismo; 2) disminución del complejo 1 de la cadena mitocondrial en las neuronas de la sustancia negra compacta que se ha mostrado en pacientes con enfermedad de Parkinson; y 3) disminución del glutatión reducido (amortiguador de radicales libres) en la sustancia negra compacta, que se ha logrado detectar en casos de enfermedad de cuerpos de Lewy presintomática. En 1979 se encontró que la toxina MPTP afecta en forma selectiva a las neuronas dopaminérgicas nigrales. Esta toxina atraviesa la barrera

hematoencefálica y llega a la sustancia negra, donde es captada por la glía astrocítica, cuya enzima MAO-B la transforma en MPP+, que es neurotóxico. El MPTP es un modelo experimental de parkinsonismo pero no refleja el curso natural de la enfermedad.

Recientemente se han logrado grandes avances en la genética del parkinsonismo. Un hallazgo importante ha sido el de una forma de presentación autosómica dominante ligada al cromosoma 4, con una mutación en el gen de la α -sinucleína. Independientemente de que exista o no alteración genética en el cromosoma 4, la inmunorreactividad para α -sinucleína es positiva en 100% de los cuerpos de Lewy, mientras que sólo es de 80% para ubiquitina. Otra causa genética de parkinsonismo es la mutación del gen *Parkin*, con herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma 6. Aunque esta forma de parkinsonismo hereditario no se asocia a cuerpos de Lewy, la función del gen *Parkin* se encuentra relacionada con la ubiquitinización de la α -sinucleína.

El parkinsonismo juvenil (inicio antes de los 20 años de edad) es con más frecuencia de tipo recesivo, mientras que el parkinsonismo de inicio temprano (entre los 20 y los 40 años) es más a menudo de tipo dominante. Aunque el parkinsonismo hereditario parece una minoría frente al idiopático, cuyos síntomas aparecen después de los 60 años, el papel de las alteraciones genéticas puede ser mayor de lo que se conoce en la actualidad, y en todo caso muestra datos sobre la fisiopatología de las presentaciones esporádicas de la enfermedad.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento es mejorar la movilidad, la funcionalidad y la independencia del paciente. Ya que el déficit neuroquímico primario en la enfermedad de Parkinson idiopática es dopaminérgico, la estrategia terapéutica esencial es estimular la transmisión dopaminérgica, y para ello existen el precursor dopaminérgico levodopa y agonistas dopaminérgicos posinápticos directos. El medicamento más efectivo para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson es la levodopa. Ésta se administra con un inhibidor de la dopa descarboxilasa periférica como la carbidopa o la benserazida para evitar su transformación en dopamina antes de penetrar la barrera hematoencefálica, puesto que la dopamina no logra penetrar dicha barrera. Una vez dentro del cerebro, es captada por las neuronas de la sustancia negra compacta que aún sobreviven y es transformada por la dopa descarboxilasa neuronal en dopamina, la cual es almacenada en vesículas y liberada hacia los receptores dopaminérgicos postinápticos del estriado. Estos receptores son de dos clases: tipo D-1 (D1, D5) y tipo D-2 (D3, D4 y D5). Para lograr una efectiva acción antiparkinsoniana debe estimular ambos tipos de receptores.

Los agonistas dopaminérgicos posinápticos se subdividen en derivados del ergot como bromocriptina, pergolida, lisuride y cabergolina, y los no derivados del ergot como ropinirol y pramipexol. Los agonistas dopaminérgicos no necesitan ser manipulados por las neuronas presinápticas dopaminérgicas sobrevivientes sino que van a estimular

directamente los receptores posinápticos. Los agonistas dopaminérgicos difieren en su potencia, pero su eficacia clínica es similar. Sin embargo, los derivados del ergot han sido implicados en años recientes como inductores de fibrosis de válvulas cardíacas. Todos los agonistas dopaminérgicos orales son menos efectivos que la levodopa. Otros medicamentos con actividad antiparkinsoniana son los agonistas de la dopa rotigotina (en parches dérmicos) y apomorfina (uso subcutáneo), los inhibidores de la monoaminoxidasa B selegilina y rasagilina, los inhibidores de la catecolortometil-transferasa, entacapona y tolcapona, los anticolinérgicos biperiden y trihexifenidilo, y la amantadina.

La selección del tratamiento antiparkinsoniano depende de factores propios de cada paciente, al considerar su grado de incapacidad funcional y las exigencias de movilidad que le imponen su trabajo y su responsabilidad familiar. Ya que la levodopa puede ocasionar complicaciones motoras a largo plazo con fluctuaciones de movilidad y discinesias, parece razonable tratar de restringir su uso en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando los síntomas son leves, y usarla cuando el paciente presente una incapacidad más grave. No obstante, esperar hasta que aparezcan síntomas incapacitantes para dar el tratamiento más efectivo puede privar de medicamento útil al paciente cuando más lo necesita y llevarlo a perder el empleo o a un retiro laboral precoz. Los pacientes que desarrollan parkinsonismo entre los 20 y los 40 años son un buen ejemplo de este dilema terapéutico.

Una vez que se decide utilizar la levodopa, debe emplearse en las dosis mínimas que sean capaces de mejorar la funcionalidad del paciente. La dosis inicial puede ser de 100 mg, 2 o 3 veces al día. La dosis requiere ajustes periódicos, pues a medida que la enfermedad evoluciona hay mayor deficiencia dopaminérgica. Durante los primeros años de tratamiento el paciente se mantiene estable en su movilidad a lo largo del día. Al transcurrir el tiempo, los pacientes empiezan a notar el momento en que el medicamento empieza a actuar y cuándo deja de hacerlo; en ese momento el paciente se convierte en un fluctuador. Cerca de 10% de los pacientes por año de tratamiento desarrollan estas fluctuaciones de movilidad, en las que existen periodos de acinesia y temblor alternados con periodos de buena movilidad, con frecuencia acompañados por discinesias de tipo coreico o distónico que tienen un patrón variable, ya sea durante el periodo de máxima acción del medicamento (discinesias de pico de dosis) o al comienzo y al final de la acción de la levodopa (discinesias bifásicas).

Hay dos tipos de respuesta a la levodopa: de corta duración y de larga duración. La respuesta de corta duración es la que identifica al paciente fluctuador en su comienzo y final de acción. La respuesta de larga duración sólo se logra luego de haber tenido un tratamiento por varios días o semanas con el medicamento y desaparece después de 3 a 5 días de suspenderlo. Para usar la levodopa se debe tener en cuenta que: 1) hay una dosis umbral capaz de inducir movilidad y que es individual para cada paciente en un momento dado de la evolución de su enfermedad; 2) una vez alcanzado el umbral, los

incrementos adicionales de levodopa pueden hacer que la duración del efecto sea mayor, hasta un límite también individual para cada paciente; 3) las discinesias se pueden convertir en un factor que impide aumentar la dosis. Cuando el paciente empieza a necesitar dosis cada vez más frecuentes o más grandes de levodopa, puede usarse un inhibidor selectivo de MAO-B, un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT) o un agonista dopaminérgico posináptico directo.

El inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa B, la selegilina, inhibe la degradación de la dopamina y puede hacer que la duración del efecto de cada dosis de levodopa sea más larga. También se puede usar como tratamiento sintomático inicial en casos leves. La dosis habitual es de 5 mg en la mañana y al mediodía, pero también se pueden usar 5 mg como dosis total/día. El papel neuroprotector de este medicamento para hacer más lento el avance de la enfermedad no se ha podido demostrar.

Los inhibidores de la COMT aumentan la biodisponibilidad de dopamina en la sinapsis. En esta clase de medicamentos se encuentran la tolcapona y la entacapona: ambas inhiben la COMT en sangre periférica, la tolcapona también lo hace en el SNC, pero el efecto clínico depende fundamentalmente del bloqueo de la COMT en la periferia. Estos medicamentos no funcionan como monoterapia sino ligadas a la levodopa. La entacapona debe ser tomada con cada dosis de levodopa durante el día y actualmente se encuentra disponible en tabletas de 200 mg combinada con carbidopa y con levodopa en presentaciones de 50, 100 y 150 mg (Stalevo). El tolcapone se administra cada 6 h en una dosis de 100 a 200 mg, coincidiendo con la toma de levodopa. Se debe calcular una reducción de la dosis de levodopa cercana a 20% para pacientes que pasan de tomar levodopa a tomarla combinada con el inhibidor de COMT. Los inhibidores de COMT pueden intensificar las discinesias y en menos de 5% de los pacientes se puede presentar diarrea durante el tratamiento crónico. El tolcapone ha sido señalado como inductor potencial de toxicidad hepatocelular desde 1998 por lo que su uso obliga a vigilancia regular de transaminasas y en la actualidad está restringido.

Los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina se utilizan en dosis progresivas desde 5 hasta 30 o más mg/día, o pramipexol desde 0.25 mg, 3 veces al día después de las comidas hasta 1 mg, 3 veces al día. Al introducirse el agonista dopaminérgico en pacientes con fluctuaciones motoras a la levodopa las discinesias pueden aumentar, lo que indica que se puede reducir la dosis de levodopa en 20 a 30% (Koller, 1984). Los agonistas dopaminérgicos también se pueden utilizar al inicio del tratamiento como monoterapia, buscando reservar la levodopa para más tarde. El tratamiento combinado inicial con dosis bajas de levodopa y un agonista dopaminérgico no ha mostrado claro beneficio a largo plazo para los pacientes. Los medicamentos dopaminérgicos pueden producir náuseas, vómito, hipotensión ortostática y alucinaciones sobre todo en los pacientes mayores de 60 años de edad. El antagonista dopaminérgico periférico domperidona (20 mg cada 8 h) puede contrarrestar las molestias gastrointestinales sin agravar el parkinsonismo.

La amantadina es un fármaco con efectos antiparkinsonianos que puede ser usado en casos leves. Su mecanismo de acción no está bien definido, aunque se ha planteado que podría aumentar la liberación presináptica de dopamina. Se ha encontrado que tiene un efecto antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato, provocando a través de este mecanismo un efecto antidiscinético en pacientes fluctuadores a la levodopa. La dosis habitual es 100 mg cada 12 h, y puede alcanzar 300 o 400 mg/día para tratar discinesias inducidas por levodopa. Puede producir edema de miembros inferiores, *livedo reticularis* y alucinaciones en algunos pacientes susceptibles (ya sea durante el tratamiento activo o al suspender abruptamente el medicamento).

Los agentes anticolinérgicos como el biperiden y el trihexifenidilo pueden aminorar el temblor y la sialorrea, pero tienen poco efecto sobre la acinesia. También pueden agravar las fallas de la memoria y el déficit cognitivo que se presenta hasta en 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, favoreciendo la aparición de estados confusionales, por lo que su uso no se recomienda en pacientes con demencia o en los mayores de 60 años de edad. Véase Algoritmo para las decisiones de tratamiento en enfermedad de Parkinson (figura 17-2).

Cirugía funcional para la enfermedad de Parkinson

Clásicamente los principales trastornos del movimiento que incluyen la enfermedad de Parkinson (EP), temblor esencial y alteraciones distónicas, se han manejado con medicamentos, incluso en sus fases avanzadas. Pero la evolución de los síntomas y la aparición de complicaciones por el tratamiento médico hacen que incluso con el mejor esquema farmacológico se afecte de manera significativa la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes.

A pesar de los esfuerzos que se habían hecho en el campo quirúrgico desde el decenio de 1930-39 hasta el de

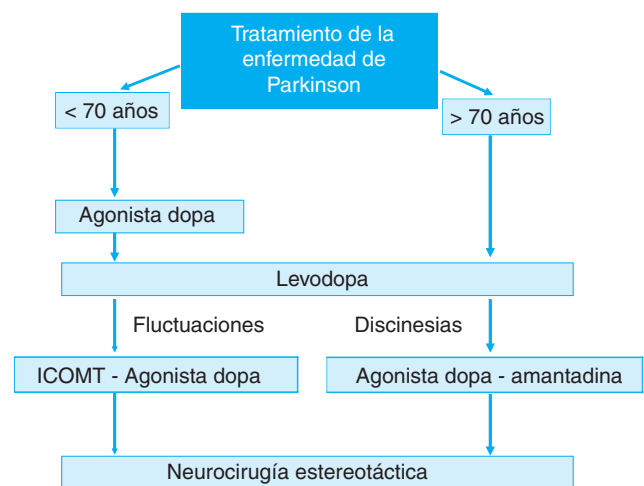


Figura 17-2. Algoritmo para tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

1980-89, no es sino hasta después de la publicación del trabajo del Dr. DeLong acerca de la fisiopatología de los síntomas parkinsonianos, que se inicia la época contemporánea de la cirugía funcional donde la selección del blanco quirúrgico y resultados están apoyados en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

Hasta el decenio de 1990-99 se usó la cirugía funcional con la lesión de tejido con éxito, pero con algunas limitaciones, sólo se podían hacer lesiones unilaterales por los efectos secundarios que se presentaban con lesiones bilaterales y se observaba disminución de la mejoría sintomática a los pocos años. En 1987 el Dr. Benabid en Francia inicia la estimulación cerebral profunda (ECP) con el informe de una serie de casos de estimulación del núcleo ventral anterior del tálamo para pacientes con EP. Desde entonces la ECP ha mostrado ventajas, como son la de permitir cirugía bilateral, ser ajustable a medida que evoluciona la enfermedad y además, no impide al paciente ser candidato a otro tipo de tratamiento presente o futuro que requiera integridad tisular.

La ECP en esencia tiene un principio sencillo el cual es descargar pulsos de corriente eléctrica a sitios claves del circuito gangliobasal (GB). Se considera que estos pulsos de corriente actúan en las estructuras gangliobasales al modular la actividad neuronal con mejoría de los síntomas. Sin embargo, el mecanismo íntimo de acción no se conoce, lo que no ha permitido el rediseño del sistema que incluya modificaciones dirigidas a tratar síntomas específicos. Físicamente consta de un generador de impulsos que se implanta debajo de la clavícula, un cable de extensión subcutánea y un electrodo intracraneal que tiene cuatro contactos. Los pulsos de corriente tienen amplitud, frecuencia e intensidad específicos, los cuales se pueden ajustar según los síntomas del paciente.

En esta sección se revisarán los criterios para selección de pacientes con EP para neurocirugía funcional, los principales sitios de estimulación, técnica de implantación y en general el papel del neurólogo en todas las etapas que involucra el procedimiento quirúrgico.

Criterios de inclusión-exclusión

Sólo son candidatas los pacientes con diagnóstico de EP idiopática y que aún conservan mejoría de los síntomas motores con la levodopa, pero con un tiempo disminuido por la presencia de fluctuaciones motoras, o complicado por los movimientos discinéticos. La mejoría es más notoria sobre los síntomas apendiculares pero también se puede obtener mejoría de síntomas axiales, como el deterioro de la marcha.

Como se muestra en el cuadro 17-2, están excluidos los pacientes con demencia o que presentan alteración cognitiva que incida en su funcionalidad. La alteración neuropsicológica que más se ha encontrado luego de la cirugía es el deterioro de las pruebas en la fluidez verbal categórica y semántica; pero también se ha observado deterioro de memoria verbal, memoria visoespacial, velocidad de pensamiento y algunos aspectos de función ejecutiva que podrían incidir negativamente en la funcionalidad del paciente. Otro problema que puede presentarse secundario a la fragilidad cognitiva es la confusión intraopera-

Cuadro 17-2. Criterios de inclusión para cirugía en enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Parkinson idiopática Conservar una buena respuesta a la levodopa Sin déficit cognitivo o déficit mínimo deterioro Depresión o alteración del humor bajo control Expectativas del paciente de acuerdo a lo que se puede lograr con la cirugía

Nota: El paciente debe cumplir con todos los criterios de inclusión.

toria que dificulta la evaluación clínica del electrodo en la sala de cirugía. De igual forma el proceso de programación requiere una importante colaboración del paciente y un buen estado cognitivo que permita evaluar en forma clara la mejoría motora y efectos secundarios.

La depresión posoperatoria puede ocurrir en 1.5 a 25% de los casos, con intento de suicidio en 0.5 a 2.9% de los pacientes. No se ha mostrado que la depresión preoperatoria sea factor de riesgo para la depresión en el posoperatorio, así como tampoco se ha mostrado que el tratamiento quirúrgico de la depresión disminuya el riesgo de depresión posquirúrgica; sin embargo, en la práctica se prefiere que el paciente esté afectivamente estable. Hay que diferenciar la depresión asociada a la estimulación, de la depresión por la EP, y de la depresión por ajuste de medicamentos. La depresión por la estimulación inicia de manera aguda con la programación e indica una ubicación medial del electrodo en el núcleo subtalámico (NST). Hay que recordar que los núcleos basales además de contener el circuito sensoriomotor, contienen uno límbico y uno asociativo que transcurren paralelos al sensoriomotor a través de las estaciones del circuito GB, encontrándose segregados en el NST en una porción dorsolateral sensoriomotora, una medial límbica y una ventral asociativa, densamente empaquetadas y contiguas. La depresión que aparece en los dos primeros meses del posoperatorio es debida a los ajustes de los medicamentos dopaminérgicos y se explica por privación de los efectos psicotrópicos de éstos. La depresión después de este periodo se asume que es por las alteraciones propias de la EP que condiciona la presencia de esta comorbilidad hasta en 50% de los pacientes. No sólo la depresión puede aparecer como complicación de la estimulación, también puede haber hipomanía en 4 a 15% y apatía en 12 a 25% de los casos.

Finalmente, el candidato a cirugía debe estar en buen estado de salud cardiovascular, respiratorio y sistémico; las comorbilidades como hipertensión arterial y la diabetes deben estar bien controladas. Aunque la edad no es limitante se observan mejores puntajes de mejoría en escalas de calidad de vida en pacientes jóvenes luego de la estimulación.

Selección del blanco quirúrgico

En los primeros años de la ECP se realizó estimulación talámica para el manejo de la EP. El efecto obtenido es de mejoría significativa y en muchos casos completa del temblor en reposo, pero sin mejoría de otros síntomas como rigidez, bradicinesia o discinesias inducidas por

levodopa. De modo que así el síntoma predominante del paciente sea el temblor en reposo, se prefiere la estimulación del NST o del globo pálido interno (GPi), porque en algún momento de la evolución de la enfermedad estos síntomas van a tener importancia y la estimulación no actuaría sobre ellos. De igual forma la estimulación del NST y el GPi son muy efectivas para el manejo de temblor en reposo.

Al comparar el NST y el GPi, ninguno de los dos ha mostrado ventajas estadísticamente significativas en cuanto a control de los síntomas motores en las diferentes subescalas de la UPDRS (del inglés, *Unified Parkinson Disease Rating Scale*) o en la incidencia de efectos secundarios. Pero es de anotar que los estudios doble ciego aleatorios publicados hasta el momento han incluido grupos pequeños de pacientes que no han permitido detectar diferencias entre ellos. A pesar de esto, por la tendencia mostrada en estos estudios se ha preferido al NST como blanco quirúrgico aduciendo tres ventajas: tener un mayor efecto antiacínético, permitir una mayor reducción de los medicamentos, y requerir menor consumo de energía al necesitarse parámetros de estimulación más bajos, prolongando así la vida de la batería. Por otro lado se ha descrito que el GPi es más efectivo en casos de pacientes con discinesias, y que tiene una menor incidencia de efectos secundarios de tipo psiquiátrico y cognitivo por lo que sería preferible para aquellos pacientes con algún grado de deterioro neuropsicológico.

Hay que tener en cuenta que hay una gran variabilidad en la técnica de implantación del electrodo en los diferentes centros quirúrgicos, teniendo como consecuencia electrodos localizados en diferentes sitios dentro de cada núcleo (p. ej., electrodos en parte anterior o posterior, o medial, o lateral del NST); así como también variabilidad en los síntomas parkinsonianos en los diferentes pacientes, haciendo difícil el análisis individual de los efectos de la estimulación sobre cada uno de estos núcleos y su comparación con el otro. Publicaciones futuras con un mayor número de pacientes ayudarán a aclarar esta interrogante.

Procedimiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico inicia con la colocación del marco de estereotaxia, el análisis anatómico de la estructura a estimular, y la determinación de las coordenadas en los planos X, Y y Z del blanco quirúrgico utilizando los métodos indirecto y directo. El método indirecto se refiere a la ubicación más o menos constante del blanco quirúrgico en relación a un punto de referencia. El punto de referencia más utilizado es el punto medio comisural (mitad de la distancia entre la comisura anterior y la comisura posterior) a partir del cual se encuentra el NST y el GPi a la misma distancia en todas las personas. Sin embargo, puede haber variaciones anatómicas por diferentes causas incluyendo aumento del tamaño ventricular que desplazaría el blanco en el plano X, aumento de tamaño de la cisterna interpeduncular con el mismo efecto, o por lesiones isquémicas previas, o por simple variabilidad en la anatomía individual. Para ajustar las coordenadas indirectas se usa el método directo que con-

siste en la visualización en los estudios de imágenes, la estructura a estimular, modificando las coordenadas para cada caso individual para una mayor exactitud anatómica (figura 17-3).

Un paso crucial antes de la implantación del electrodo es la confirmación neurofisiológica del blanco quirúrgico. A pesar de una mejor metodología en el planeamiento quirúrgico hay varios factores que pueden conducir a que el electrodo no quede implantado en el sitio ideal. La distorsión propia de los estudios de imágenes, las inexactitudes del sistema de navegación y del marco de estereotaxia, y los cambios en la anatomía cerebral por la salida de líquido cefalorraquídeo, entrada de aire y cambio de presión al realizar la craneotomía, hacen necesaria esta confirmación neurofisiológica. El microrregistro permite identificar los diferentes núcleos, además de su porción sensoriomotora que es el blanco quirúrgico que se está buscando. Éste se hace con microelectrodos de 5 a 10 μm que permiten el registro de la actividad neuronal individual y la identificación del núcleo a estimular. Un método de microrregistro es hacer un pase del microelectrodo para identificar el núcleo a estimular, sin embargo, esto no permite la identificación de los bordes. Si se considera que el área de tejido estimulada con el electrodo con parámetros unipolares puede alcanzar fácilmente 3 mm, un electrodo cerca de alguno de los bordes podría estimular áreas adyacentes elocuentes que se traduciría en efectos secundarios indeseables. Un segundo

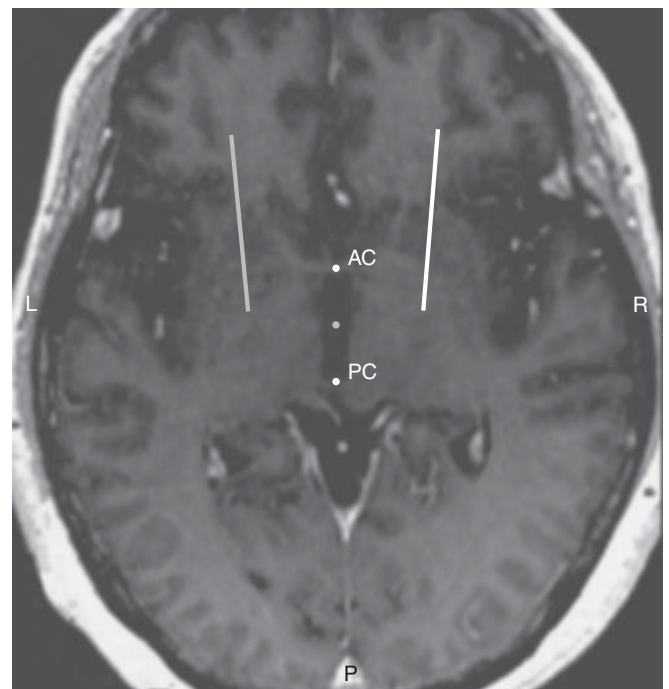


Figura 17-3. El punto rojo corresponde a 1 punto medio comisural que se toma de referencia para que a partir de allí, a una distancia fija en los tres planos X, Y y Z, se ubiquen los sitios de implantación. El sitio se ajusta de acuerdo a la visualización del blanco quirúrgico. En la figura las líneas señalan a GPi bilateralmente. AC, comisura anterior; PC, comisura posterior.

método de microrregistro, que es el preferido y recomendado en grandes centros quirúrgicos, es realizar un verdadero mapa neurofisiológico donde se identifique el área sensoriomotora y los bordes de la estructura lo que permite una implantación precisa con bajas posibilidades de efectos secundarios (figura 17-4).

No existe información publicada respecto a los ajustes en la posición del macroelectrodo cuando no se hace microrregistro y que se basa en los resultados de la macroestimulación, en cambio sí hay un buen número de publicaciones midiendo los ajustes de las coordenadas cuando se hace microrregistro. Según el centro, las coordenadas originales se modificaron entre 17 y 87% de los casos, con movimientos hasta de 4 mm. El principal argumento a favor del microrregistro es la identificación precisa del sitio de implantación y su desventaja es el riesgo de sangrado.

Posoperatorio

En el posoperatorio inmediato en 50% de los casos el paciente puede observar reducción inmediata de sus síntomas por el microtraumatismo quirúrgico, lo que simula el efecto terapéutico de la estimulación. Sin embargo, esta mejoría es transitoria y generalmente desaparece en dos semanas, y así reaparecen los síntomas parkinsonianos con la misma severidad, previa a la cirugía. Debe tenerse cuidado de reajustar los medicamentos por el

riesgo de empeorar los síntomas, una vez que disminuya el edema.

Pueden aparecer algunas complicaciones inmediatas de interés para el neurólogo. Una de ellas es la confusión y agitación entre 1 y 36% de los casos, en especial, en el paciente cognitivamente frágil, sucede con mayor frecuencia posterior a la implantación bilateral del NST. Usualmente mejora de manera espontánea en los primeros días del posoperatorio, aunque pueden quedar cambios neuropsicológicos permanentes como se mencionó antes.

Otro efecto que puede observarse es el aumento de movimientos discinéticos. Por lo general, esto también sucede con la implantación del NST e indica una ubicación óptima del electrodo, algunas veces requiere un ajuste de los medicamentos dopaminérgicos o antidiscinéticos como la amantadina. No se detallarán el proceso de programación, ajuste del electrodo y ajuste de medicamentos, pero es el resultado de este proceso el que indefectiblemente evaluará todos los aspectos mencionados antes, incluyendo la adecuada selección del paciente, la selección del blanco quirúrgico, y la metodología quirúrgica utilizada.

Conclusión

La ECP es un procedimiento que ha mostrado ser útil y efectivo en la EP avanzada. No todos los pacientes son candidatos y existe un momento apropiado para la cirugía en el que se obtendría una mejoría significativa de la calidad de vida a pesar de la evolución de la enfermedad. La mejoría sintomática es más notoria sobre los síntomas de las extremidades aunque también puede observarse mejoría del patrón de marcha y el equilibrio. El neurólogo participa en todas las etapas del procedimiento, desde la adecuada selección del paciente, hasta los ajustes posoperatorios de la programación y ajustes de medicamentos. Idealmente deben conformarse grupos multidisciplinarios de neurólogo, neurofisiólogo, neurocirujano, neuropsicólogo, psiquiatra y fisiatra que conduzcan al manejo integral y mejoría de la calidad de vida del paciente con EP.

SÍNDROMES DE PARKINSON PLUS

En este grupo de enfermedades degenerativas esporádicas existe, además de pérdida neuronal en la sustancia negra, daño de otros núcleos del sistema motor, como el estriado. Se caracterizan por un síndrome hipocinético rígido con escaso temblor que tiende a ser bilateral desde el inicio de los síntomas y con una marcada refractariedad al tratamiento de sustitución dopaminérgica con levodopa (cuadro 17-3).

Atrofias multisistémicas del sistema nervioso

En este grupo de entidades, además de la pérdida neuronal en la sustancia negra compacta, se presenta degeneración del caudado y putamen (degeneración nigro estriada), del cerebelo y del tronco cerebral (atrofia olivopontocerebelosa esporádica), y de las columnas intermedio laterales de la médula espinal (síndrome de Shy-Drager). Gene-

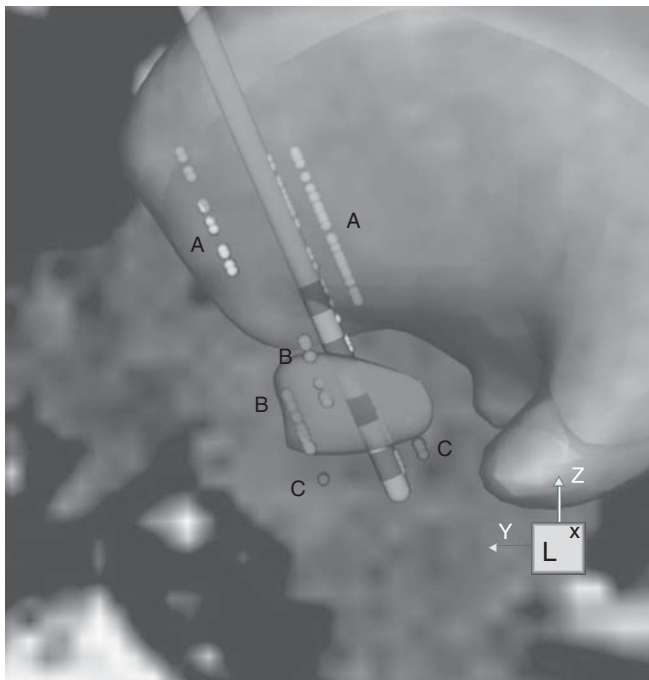


Figura 17-4. El registro con microelectrodos identifica las estructuras basadas en su patrón de descarga, el área sensoriomotora y los bordes del NST, permitiendo implantar el electrodo en forma precisa. Los círculos (A) representan el paso por el tálamo, los B el paso por el NST, y los C la identificación de la sustancia negra. Está representando el electrodo implantado. Cortesía de Cameron McIntyre, PhD, Cleveland Clinic Foundation.

Cuadro 17-3. Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

Característica	EPI	AMS	PSP	DCB	PIM
Pérdida neuronal nigral	+	+	+	+	-
Pérdida neuronal estriatal	-	+	+	+	-
Cuerpos de Lewy	+	-	-	-	-
Inclusiones neuronales	-	+	-	-	-
Degeneración neurofibrilar	-	-	+	-	-
Cuerpos de Pick	-	-	-	+	-
Hipocinesia más rigidez	+	+	+	+	+
Temblor	+	-	-	-	+
Caídas tempranas	-	±	+	+	-
Demencia	±	-	+	±	-
Disfunción autonómica	±	+	-	-	±
Alteración oculomotora	-	-	+	+	-
Mioclónias	±	+	+	+	-
<i>Anterocolis</i>	-	+	-	-	-
<i>Retrocolis</i>	-	-	+	-	-
Respuesta a la levodopa	+	-	-	-	±

EPI, enfermedad de Parkinson idiopática; AMS, atrofia multisistémica; PSP, parálisis supranuclear progresiva; DCB, degeneración corticobasal; PIM, parkinsonismo inducido por medicamentos.

ralmente se presenta superposición de síntomas clínicos y cambios patológicos, pero el hallazgo de inclusiones eosinófilas distintivas en las áreas mencionadas es un marcador diagnóstico que respalda su agrupación como entidad nosológica. Los pacientes presentan posturas distónicas del cuello en flexión y pueden tener mioclónias sensibles a los estímulos. El deterioro demencial no es característico de la enfermedad. La disfunción autonómica con hipotensión ortostática es frecuente y se puede acentuar al administrar levodopa. Si la tendencia a la hipotensión es grave, la 5-fluohidrocortisona puede ser útil para tratarla. La respuesta del componente parkinsoniano a la levodopa es modesta, y algunos pacientes desarrollan discinesias faciales.

Parálisis supranuclear progresiva

Conocida como "síndrome de Steel-Richardson-Olzewski", se caracteriza por pérdida neuronal en la sustancia negra compacta, el estriado, el globo pálido, el núcleo subtalámico, el núcleo dentado del cerebelo y los núcleos del tronco cerebral, con degeneración neurofibrilar, que es su marcador patológico distintivo. El parkinsonismo se relaciona con una marcada rigidez axial con postura distónica del cuello en hiperextensión (*retrocolis*), poco temblor, mirada con expresión de sorpresa, parálisis pseudobulbar con incontinencia emocional, tendencia a las caídas hacia atrás por inestabilidad postural, bloqueos intermitentes de la marcha, deterioro demencial temprano, poca disfunción autonómica y un signo clínico distintivo que es la parálisis supranuclear de la mirada, que produce limitación de la mirada vertical hacia abajo, corregida con maniobras oculocefálicas, y que les causa dificultad a los

pacientes para bajar escaleras y tomar los alimentos de la mesa (figura 17-2). La respuesta a los tratamientos con agentes dopaminérgicos es deficiente. La degeneración neurofibrilar con depósito anormal de proteína Tau en el citoesqueleto neuronal, característica de esta enfermedad se ve en otros síndromes parkinsonianos como el parkinsonismo posencefálico, el parkinsonismo postraumático de los boxeadores y el complejo demencia-parkinsonismo-esclerosis lateral amiotrófica de la isla de Guam.

Degeneración corticobasal

Patológicamente corresponde a una degeneración córtico-dentado-nigral con acromasia neuronal. Se presenta con un síndrome hipocinético rígido asimétrico, ligado a posturas distónicas de un miembro superior que se describe como "fenómeno de la mano extraña" pues la mano no parece responder a los dictados de la mente y ejecuta conductas motoras distónicas indeseadas que pueden ser dolorosas. Pueden aparecer mioclónias sensibles a los estímulos y parálisis supranuclear de la mirada, junto con signos piramidales y apraxia (dificultad para la ejecución de actos motores aprendidos) por disfunción cortical asociada. El déficit cognitivo es de grado muy variable, siendo leve en unos casos y grave en otros, en los que configura una demencia. En el estudio patológico se han encontrado cuerpos de Pick, por lo que se considera que la enfermedad de Pick y la degeneración corticobasal son indistinguibles patológicamente y conforman un espectro clínico que va del parkinsonismo a la demencia en diferentes combinaciones. La respuesta al tratamiento dopaminérgico es mala (Rinne, 1994).

DISCINESIAS

Son movimientos involuntarios anormales que se pueden clasificar en cinco grandes grupos: temblor, corea, tics, distonía y mioclonías.

TEMBLOR

El temblor es un movimiento involuntario, oscilatorio y rítmico. Los temblores se clasifican de acuerdo a su frecuencia (velocidad), trayectoria, amplitud, relación con la postura y el movimiento, distribución topográfica y etiología. La aproximación clínica inicial permite establecer si el temblor predomina durante el reposo (p. ej., cuando las manos descansan sobre los muslos o una superficie firme), durante la postura antigravitatoria (brazos extendidos o al mantener la bipedestación si se trata de las piernas), o al efectuar movimientos (temblor cinético). Cuando el temblor es postural y cinético se denomina, temblor de acción. El temblor de intención es un temblor cinético que se magnifica en amplitud al acercarse al blanco en una tarea motora bajo control visual (p. ej., en la prueba dedo-nariz).

De acuerdo a la etiología existen tres grupos principales de temblor: esencial (es de acción), parkinsoniano (predomina en el reposo) y atáxico. La frecuencia y trayectoria pueden ser importantes para establecer su etiología, especialmente cuando se quiere diferenciar entre temblor esencial y parkinsoniano. Las causas más comunes de temblor se muestran en el cuadro 17-4.

Fisiopatología

La oscilación rítmica del segmento corporal comprometido por el temblor es producida por la contracción alternante o sincrónica de músculos inervados recíprocamente, es decir de músculos agonistas y antagonistas del

movimiento. Los mecanismos que rigen los temblores involucran las aferencias sensitivas, el tálamo, los ganglios basales, el núcleo rojo, la oliva inferior, el cerebelo, la corteza cerebral y la maquinaria motoneuronal espinal. Los desequilibrios en frecuencias de disparo neuronal y alteraciones de las conexiones sinápticas entre estas estructuras no se conocen con exactitud. Las características neurofisiológicas del temblor esencial son compatibles con una fuente de oscilación en el sistema nervioso central pero sometida a las influencias de los impulsos somatosensoriales.

Clínicamente es evidente la tendencia a la conducta motora oscilatoria en pacientes con enfermedad cerebelosa. Sin embargo, el componente atáxico del temblor no permite concluir una disfunción cerebelosa, pues lesiones de los núcleos talámicos que reciben proyecciones del cerebelo pueden producir temblores de características similares. En el temblor esencial se puede observar un componente de temblor de intención, que sugiere una disfunción subyacente del control motor cerebeloso.

La tomografía por emisión de positrones (TEP) ha mostrado hiperactividad metabólica en el cerebelo, núcleo rojo y la oliva inferior en pacientes con temblor esencial. Además, se ha detectado hiperfunción de las proyecciones excitadoras con glutamato que van del cerebelo al tálamo. La oscilación celular anómala de estas estructuras puede ser revertida con etanol como mostró un estudio realizado con TEP.

Las lesiones estereotáxicas del núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM), que es el núcleo al cual se proyectan masivamente las eferencias cerebelosas, mejoran tanto el temblor esencial como el parkinsoniano, enfatizando la importancia de las conexiones cerebelotalámicas en la génesis de los temblores.

En efecto, a pesar que el temblor parkinsoniano se debe a una deficiencia dopaminérgica en el eje nigrostriado, en la TEP de estos pacientes se observa hiperactividad cerebelosa. Al practicar talamotomía y realizar TEP de control a estos pacientes, se observa una reducción de la hiperactividad cerebelosa que se correlaciona con la mejoría posquirúrgica del temblor. Estos cambios nos muestran cómo un defecto neuroquímico selectivo en la sustancia negra produce cambios transinápticos en estructuras distantes como el cerebelo, que desempeñan una función en la génesis del temblor.

El circuito entre el núcleo rojo (mesencéfalo), oliva inferior (médula oblonga) y núcleo dentado (cerebelo) constituye el triángulo de Guillain-Mollaret. Las lesiones de estas estructuras producen conductas oscilatorias como el temblor mesencefálico, el del paladar y el atáxico.

Temblor esencial

El temblor esencial (TE) es el movimiento anormal más frecuente, con prevalencias que oscilan entre 4 y 56 por 1 000 habitantes. Puede presentarse desde la infancia hasta la senectud, pero su incidencia aumenta con la edad, siendo su inicio en promedio de 35 a 45 años. Existen personas que nunca consultan al médico por no sentir limitación funcional, o que tardan muchos años para notar

Cuadro 17-4. Causas comunes de temblor

Temblor de reposo
Enfermedad de Parkinson
Parkinsonismo inducido por medicamentos
Temblor fisiológico exagerado
Ansiedad
Hipertiroidismo
Alcohol
Fármacos
Metales pesados
Temblor de acción (postural y cinético)
Temblor esencial
Temblor distónico
Temblor neuropático
Enfermedad de Wilson
Neurosífilis
Temblor cinético de intención
Temblor cerebeloso
Temblor mesencefálico
Lesiones talámicas

incapacidad y motivarse a iniciar tratamiento, mientras que otros pacientes pueden estar gravemente discapacitados desde el inicio. Hasta 25% de los afectados que consultan, llegan a perder su trabajo o requieren reubicación laboral.

Generalmente existen antecedentes familiares de temblor pero también se presentan casos de apariencia esporádica. La positividad de historia familiar varía entre 17 y 70% con un promedio de 50%. En 60% de los casos se comporta como una entidad autosómica dominante, en la que todavía no se ha identificado su gen o se ha encontrado ligamiento a los cromosomas 4p, 3q13 (FET1) y 2p22-25 (ET2 o ETM, per).

Características clínicas

Se caracteriza por oscilación rítmica bilateral de los miembros superiores de predominio durante la postura antigravitatoria y durante el movimiento. Su trayectoria es en flexoextensión con frecuencias que van desde 4 hasta 12 cps. Los pacientes se quejan de dificultad para escribir, tomar los alimentos y para manipulaciones motoras finas como abotonarse y maquillarse, ya que el temblor tiende a aumentar con la acción y al final de una trayectoria de movimiento; sin embargo, no se acompaña de ataxia. El TE puede exacerbarse por la ansiedad, fatiga, temperaturas extremas o excitación sexual. En 50 a 70% de los afectados se mejora con ingestión de alcohol etílico y este hecho puede favorecer la tendencia al alcoholismo en los pacientes.

Su curso es relativamente estable, con evolución lenta, decenio tras decenio. Con la edad aumenta su amplitud o el componente cinético lo que produce mayor discapacidad. Clásicamente se presenta en ambas manos desde el inicio, aunque puede ser ligeramente asimétrico. El temblor se manifiesta con movimientos de abducción-aducción de los dedos y de flexo-extensión de la mano. Con la evolución de la enfermedad pueden comprometerse los segmentos proximales. La disartria con compromiso de la voz, por extensión del temblor a la laringe es poco frecuente antes de los 65 años. Puede afectar la cabeza con trayectoria horizontal o vertical, ya sea simultáneamente con el compromiso de las manos o aisladamente. La escritura se afecta, mostrando trazos grandes y oscilantes que contrastan con la micrografía de la enfermedad de Parkinson. En cuanto a la distribución del temblor, 94% de los pacientes tienen temblor en manos, 33% temblor cefálico, 16% temblor de la voz, 8% de la mandíbula, 3% de la cara, y 3% temblor de tronco. Apenas 12 a 25% presentan compromiso de los miembros inferiores, que no afecta la marcha.

Uno de los principales problemas con esta entidad es la falta de criterios diagnósticos estandarizados, que permitan realizar trabajos de investigación tanto epidemiológicos como clínicos. Por este motivo, la *Movement Disorders Society* en una reunión de expertos propuso los criterios para el diagnóstico de temblor esencial (cuadro 17-5).

Diagnóstico diferencial

La confusión diagnóstica más común ocurre con la enfermedad de Parkinson. Las causas de esta confusión son el

Cuadro 17-5. Criterios diagnósticos para temblor esencial

Criterios principales

- Temblor bilateral de acción de manos y antebrazos (no temblor en reposo)
- Ausencia de otros signos neurológicos, con excepción de la rueda dentada
- Puede haber temblor cefálico sin signos de distonía

Criterios secundarios

- Larga duración (más de 3 años)
- Historia familiar positiva
- Mejoría con alcohol etílico

Criterios de exclusión

- Temblor unilateral, en pierna, rigidez, bradicinesia, temblor en reposo (enfermedad de Parkinson)
- Alteración de la marcha (EP, temblor cerebeloso)
- Temblor focal (temblor distónico)
- Temblor cefálico aislado con postura anormal (temblor distónico)
- Inicio súbito o de rápida evolución (temblor psicogénico o tóxico)
- Temblor inducido por medicamentos

inicio asimétrico y la presencia de fenómeno de rueda dentada en algunos pacientes con TE y el ocasional temblor de reposo sobre todo en personas mayores con TE avanzado. Todavía existe controversia sobre la asociación entre TE y enfermedad de Parkinson y existen casos con características intermedias que son difíciles de diferenciar. En el TE predominan el temblor postural en manos, cabeza y voz, y no se encuentran hipocinesia ni trastornos posturales. El curso clínico es lento con mesetas estáticas en el TE y no responde a la levodopa aunque sí al propranolol y al etanol. En contraste, el temblor parkinsoniano es sensible a las sustancias dopaminérgicas, no responde al propranolol y tiende a empeorar al consumir etanol.

Tratamiento

El tratamiento del TE depende de su gravedad y su capacidad para interferir con la funcionalidad del paciente. Si el temblor no causa incapacidad, no hay necesidad de dar medicamentos. La aclaración que se le hace al paciente de no tener enfermedad de Parkinson surte efectos tranquilizantes. Los medicamentos sólo logran un efecto sintomático y se requiere manejo a largo plazo. Las opciones terapéuticas para el temblor esencial se resumen en el cuadro 17-6.

- Etanol: el paciente que sólo necesita controlar el temblor en ocasiones muy esporádicas, puede tomar 1 o 2

Cuadro 17-6. Opciones terapéuticas para el temblor esencial

- Etanol
- β -bloqueadores (propranolol, metoprolol, atenolol, sotalol, nipradilol)
- Barbitúricos (primidona, fenobarbital)
- Benzodiazepinas (clonazepam, alprazolam)
- Otros fármacos (gabapentina, topiramato, toxina botulínica)
- Cirugía funcional

tragos de alcohol etílico. El temblor esencial mejora de intensidad en 75% con la ingestión de etanol en 50 a 90% de los casos, pero éste es un efecto transitorio (45 a 60 min de duración) que al desaparecer puede ser percibido por los pacientes como empeoramiento. Puede desarrollarse tolerancia y se debe advertir a los pacientes de evitar el abuso de alcohol.

- **β-bloqueadores:** los bloqueadores β-adrenérgicos son medicamentos de elección en el tratamiento del TE. Su mecanismo de acción aún no se ha esclarecido pero la evidencia sugiere que su efecto antitemblor se debe no sólo a su penetración al encéfalo sino a mecanismos periféricos bloqueando el receptor adrenérgico β₂. El medicamento más estudiado en este grupo es el propranolol. Se utiliza inicialmente a dosis bajas de 40 a 60 mg/día, para incrementar gradualmente a 80 o 120 mg/día divididos en 2 o 3 tomas, o 1 vez al día con las tabletas de liberación prolongada. La mayoría de pacientes que responden lo hacen con esta dosis. Los estudios internacionales han evaluado dosis hasta el rango de 240 a 320 mg/día.

Se logra control sintomático hasta en 50% a 70% de los pacientes: la reducción del temblor es del orden de 50%; unos pocos muestran una respuesta notable y hay pacientes que no responden. Como efectos colaterales, estas sustancias pueden producir hipotensión e hiperlipidemias. Las contraindicaciones para el uso de bloqueadores β-adrenérgicos se encuentran en el cuadro 17-7.

Existe la posibilidad de usar otros bloqueadores β-adrenérgicos en pacientes con TE que no mejoran con propranolol, que no lo toleran o que tengan contraindicaciones relativas para su uso. Los bloqueadores β-adrenérgicos no selectivos, que bloquean receptores adrenérgicos β₁ y β₂ han mostrado eficacia en el control del TE. El nadolol, 120 a 240 mg/día en dosis única, el arotinolol, 30 mg/día, el timolol, 20 mg/día y el nipradilol, 6 mg/día han mostrado ser efectivos. El sotalol también puede ser efectivo mientras que el atenolol (200 mg/día), que es un bloqueador cardioselectivo (bloquea receptores β₁) es menos útil, y el pindolol no es efectivo o agrava el temblor (ya que tiene actividad agonista parcial). El metoprolol es cardioselectivo, y hay estudios que indican que se puede usar con precaución en pacientes con asma y EPOC. En dosis de 100 a 200 mg/día (dividido en 2 tomas) es tan eficaz como el propranolol. La explicación para esto es que la cardioselectividad es dependiente de dosis, y por encima de 100 mg el metoprolol actúa también sobre receptores β₂.

Cuadro 17-7. Contraindicaciones para el uso de bloqueadores β-adrenérgicos

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Asma bronquial
- Bloqueos cardíacos auriculoventriculares de segundo y tercer grado
- Insuficiencia cardíaca a partir de clase funcional II a III
- Diabetes en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales (relativa)
- Edad avanzada (relativa)

- **Primidona:** puede usarse en los pacientes que no responden a los bloqueadores β-adrenérgicos. Su mecanismo de acción no se conoce pero es probable que actúe a nivel central. Es un barbitúrico que se metaboliza a fenobarbital y PEMA (fenil-etil-malonamida). Aunque inicialmente se consideró que sus metabolitos eran las sustancias activas, hoy día se conoce que su acción antitemblor es independiente de ellos. La PEMA fue sometida a un estudio doble ciego controlado, donde se mostró que no tenía ninguna acción sobre el temblor.

La primidona debe iniciarse a dosis bajas titulándola desde 62.5 hasta 250 mg/día. Se puede incrementar en 125 mg semanales hasta llegar a 750 mg al día, dividida en tres tomas. Se han estudiado dosis hasta de 1 000 mg/día pero recientemente se ha planteado que las dosis superiores a 250 mg/día no ofrecen beneficio adicional significativo y aumentan los efectos colaterales. Se ha descrito taquifilaxia pero también respuesta sostenida.

La primidona es efectiva hasta en 50 a 70% de los pacientes con TE. El 25% de los pacientes (en especial, los mayores de 60 años) se quejan de efectos secundarios, como náuseas, vómito, ataxia, vértigo o síntomas similares al resfriado común, aun con las primeras dosis. Una alternativa para dar el medicamento en pacientes que no lo han tolerado previamente, es el uso de fenobarbital para la inducción del tratamiento y luego cambiarlo por primidona, tratando de minimizar los efectos colaterales de esta última.

- **Fenobarbital:** el FBT puede ser útil en el control del TE. Tiene menos problemas iniciales que la primidona, excepto por la sedación y que desarrolla tolerancia rápidamente. Su eficacia antitemblor es de menor calidad que la primidona, cuando se ha sometido a estudios clínicos controlados. La dosis con acción antitemblor fluctúa entre 50 y 200 mg/día. No hay correlación entre los niveles séricos de FBT y el control del temblor.
- **Benzodiazepinas:** se dejan como tercera alternativa dada su tendencia a inducir tolerancia y dependencia física. Estos medicamentos han sido poco estudiados y tienen el problema de causar sedación. El alprazolam ha sido estudiado bajo metodología doble ciego controlada con placebo en una cantidad reducida de pacientes encontrando beneficio en 50% de los pacientes. Se inicia con 0.25 mg/día y se incrementa en 0.25 mg por semana hasta un rango de 1 a 4 mg/día. Los estudios con clonazepam no han mostrado efectividad. En ocasiones puede ser útil cuando predomina el temblor cinético. El clonazepam se inicia a una dosis de 0.5 mg/día y se incrementa en 0.5 mg semanalmente de acuerdo a la respuesta motora del paciente. Su rango terapéutico fluctúa entre 1 y 6 mg/día.
- **Gabapentina:** se han realizado estudios aleatorios doble ciego como monoterapia en grupos pequeños de pacientes mostrando poca efectividad, con dosis promedio de 1 000 mg/día. Recientemente se informó un estudio doble ciego aleatorio como tratamiento adicional encontrando beneficio en algunos casos con dosis entre 1 800 y 3 600 mg/día.
- **Topiramato:** el topiramato ha mostrado beneficio significativamente superior al placebo en pacientes con tem-

blor esencial a una dosis promedio cercana a 300 mg/día y con un tope de 400 mg/día.

- Toxina botulínica: esta estrategia de tratamiento se ha intentado para las formas graves del TE que no responden al tratamiento farmacológico oral. La inyección intramuscular de toxina botulínica mejora la amplitud del temblor pero no mejora las escalas funcionales y produce debilidad reversible de las manos.

En conclusión, existen varias alternativas de tratamiento para el TE. Los bloqueadores β -adrenérgicos, incluidas las presentaciones de liberación prolongada como propranolol-LA, son eficaces. En aquellos pacientes que no responden a estos medicamentos pueden usarse la primidona o el FBT. Parece haber algún efecto aditivo entre estos dos tipos de sustancias, de manera que la combinación del propranolol con primidona o FBT puede beneficiar algunos pacientes con poca respuesta al primero. Véase el algoritmo para el tratamiento del temblor esencial en la figura 17-5.

Neurocirugía funcional

A pesar que el temblor esencial es el movimiento anormal más frecuente en la población general no han surgido avances farmacológicos significativos en los últimos decenios y muchos pacientes permanecen incapacitados en su actividad manual a pesar de los medicamentos mencionados. Para aquellos pacientes con limitación funcional grave a pesar de haber intentado los medicamentos mencionados a dosis plenas y por varios meses, queda la opción quirúrgica. La neurocirugía estereotáxica para el

TE va dirigida al núcleo VIM. Se puede producir una lesión selectiva con o sin monitoreo guiado por microelectrodos, o alternativamente practicar una estimulación selectiva del complejo nuclear mencionado, dejando implantado un microelectrodo conectado a una batería que requiere recambio cada tres años en promedio.

- Talamotomía estereotáxica: las series de casos de talamotomía estereotáxica para TE son pequeñas, pero se considera una cirugía segura y eficaz, que ha logrado mostrar mejoría clínica hasta en 90% de los casos de TE refractario, según la experiencia del grupo quirúrgico. Los candidatos a este tratamiento son pacientes con temblor grave unilateral o asimétrico que produzca limitación funcional y que sea resistente al tratamiento farmacológico. Los efectos secundarios consisten en disartria, hemiparesia, convulsiones, movimientos involuntarios y cambios mentales que pueden ser transitorios o permanentes. La talamotomía bilateral aumenta el riesgo de efectos colaterales, especialmente de la disartria que puede llegar a ser grave.
- Estimulación talámica: la estimulación eléctrica profunda del núcleo VIM del tálamo sirve para el tratamiento del TE. Se cree que produce inhibición de la actividad celular talámica. Los investigadores han probado su utilidad y seguridad por periodos que ya superan un año. La estimulación talámica está indicada en pacientes que requieren cirugía bilateral pues aunque es más costosa tiene menos efectos secundarios. También se recomienda en pacientes con una talamotomía previa que requieren cirugía contralateral.

Otros temblores

Temblor fisiológico

Todo individuo tiene un temblor que puede ser registrado por medios electromecánicos. La frecuencia de oscilación de este temblor es de 6 a 12 cps. Frecuencias menores de 6 cps hacen sospechar un temblor esencial. Cuando este temblor es fácilmente observable se denomina temblor fisiológico exagerado. Esta exacerbación es secundaria a condiciones sistémicas y especialmente a drogas (cuadro 17-8).

Temblor atáxico

Es un temblor de acción de predominio cinético, lento (3 a 5 cps), de oscilación amplia, acompañado de hipermetría y disdiadococinesia (torpeza motora). Durante la ejecución de la prueba dedo-nariz se magnifica al aproximarse al objetivo (temblor de intención) y puede llegar a ser muy incapacitante. Es frecuente en lesiones cerebelosas profundas o de los pedúnculos cerebelosos (presente del mismo lado de la lesión) ya sean isquémicas o desmielinizantes. También se puede presentar luego de lesiones focales del tálamo (contralateral a la lesión).

El temblor cerebeloso es de predominio proximal y su origen parece estar en los núcleos dentados o en sus proyecciones y se atribuye al daño de los mecanismos encargados de amortiguar las oscilaciones que aparecen durante el movimiento voluntario dirigido. No se han

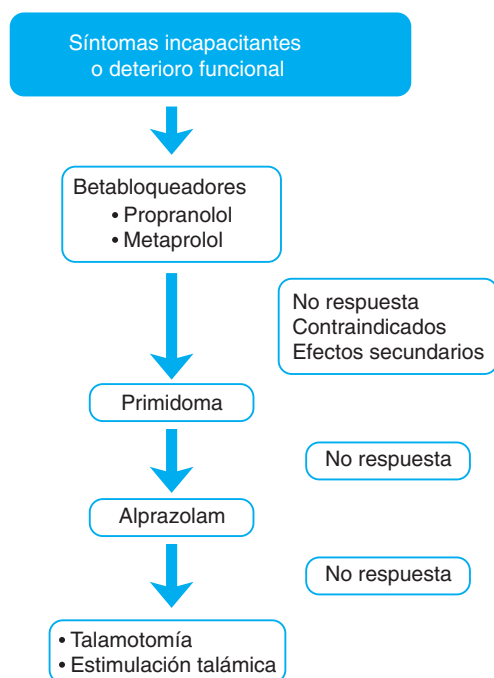


Figura 17-5. Algoritmo para el tratamiento del temblor esencial.

Cuadro 17-8. Medicamentos y sustancias tóxicas que aumentan el temblor fisiológico

Agonistas β -adrenérgicos

Teofilina
Terbutalina
Adrenalina
Isoproterenol

Anticonvulsivantes

Ácido valproico

Medicamentos psiquiátricos

Litio
Antidepresivos tricíclicos

Medicamentos endocrinos

Esteroides
Hormonas tiroideas

Metilxantinas

Café
Té

Alcohol etílico

Metales pesados

Mercurio
Plomo
Arsénico
Bismuto
Bromuros

encontrado tratamientos efectivos contra este temblor, a excepción de estudios clínicos preliminares con el antagonista serotoninérgico ondansetrón (8 mg por vía IV). La isoniazida y el propranolol no son útiles en el temblor cerebeloso. Se ha recomendado añadir peso a las extremidades para disminuir la oscilación, pero los estudios neurofisiológicos han mostrado que la aplicación de cargas inerciales a una extremidad atáxica magnifica la hipermetría.

Temblor mesencefálico

Se caracteriza por presentarse en reposo, aumentar durante la postura y aún más durante el movimiento. Es contralateral a una lesión mesencefálica que puede involucrar al núcleo rojo o no. Su respuesta a medicamentos como levodopa, anticolinérgicos, clonazepam o propranolol es modesta por lo que puede requerir talamotomía o estimulación talámica.

Temblor del paladar

Es una oscilación rítmica de 1.5 a 3 cps del paladar blando muy aparente al observar la úvula. Se denominaba antes como mioclono palatino pero dado su carácter oscilatorio rítmico se clasifica dentro de los temblores. Puede ser idiopático (esencial) o sintomático. El temblor del paladar esencial afecta al músculo tensor del velo palatino, produce un clic audible por el paciente y el examinador, y cesa durante el sueño. Se ha intentado su tratamiento con inyecciones de toxina botulínica tipo A (5 a 10 unidades estadounidenses comparadas con 20 a 40 unidades europeas) en el tensor del velo del paladar.

El temblor del paladar sintomático afecta al músculo elevador del velo palatino y se puede asociar con movimientos involuntarios rítmicos en otros segmentos cor-

porales como la lengua, la cara, la laringe, el cuello y los miembros superiores. Aparece como consecuencia de lesiones estructurales en el área delimitada por el núcleo rojo, el núcleo dentado del cerebelo y la oliva inferior de la médula oblonga (triángulo de Guillain-Mollaret). Es causado por lesiones vasculares, desmielinizantes, tumorales y traumáticas, entre otras. Característicamente hay una latencia entre el inicio de la lesión y la aparición del temblor, de aproximadamente 10 meses. La patología muestra degeneración hipertrófica de la oliva inferior. Se han intentado tratamientos con piracetam, L-5 hidroxitriptófano y con sumatriptán pero los resultados son desalentadores.

Temblor distónico

Es aquel que se presenta asociado a posturas y movimientos distónicos. Ocurre cuando el paciente intenta mover un segmento corporal en la trayectoria opuesta a la que le impone la distonía, estableciéndose así la tendencia a la oscilación. Se observa en el cuello y la mano principalmente y puede mejorar con clonazepam o inyecciones de toxina botulínica.

Temblor de escritura primario

Es un temblor que ocurre selectivamente durante el acto de la escritura. No se asocia a movimientos o posturas distónicas ni a temblor postural de las manos. Es posible que tenga relación con el temblor esencial pero su respuesta a medicamentos como propranolol y toxina botulínica es inconsistente.

Temblor ortostático

Es un temblor de los miembros inferiores que se presenta al mantener la estancia bípeda y cede en posición sedente o disminuye al caminar (aunque los pacientes se pueden quejar de inestabilidad). Su frecuencia de oscilación es de 13 a 18 cps. Se trata con clonazepam 2 a 6 mg/día con aceptable respuesta o alternativamente con gabapentina 1 800 a 2 400 mg/día.

Temblor neuropático

Es un temblor de características similares al temblor esencial que se presenta asociado a polineuropatías hereditarias o adquiridas. La neuropatía hereditaria sensitivo-motora (síndrome de Roussy-Levy) se asocia a temblor postural en sus variedades hipertrófica (tipo I) y no hipertrófica (tipo II). En las neuropatías adquiridas de tipo desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré) o crónica recidivante se puede presentar temblor como secuela. También se puede asociar temblor en neuropatías secundarias a porfiria intermitente aguda, diabetes, uremia, amiloidosis, paraproteinemias y alcoholismo. La fisiopatología de este tipo de temblor se desconoce. El tratamiento se hace con β -bloqueadores, primidona o alprazolam pero la respuesta es modesta.

Temblores por enfermedades sistémicas

Los estados de hiperactividad adrenérgica asociados al hipertiroidismo y al feocromocitoma pueden cursar con temblor fisiológico aumentado. A todo paciente con tem-

blor postural rápido se le deben solicitar pruebas de función tiroidea. La neurosífilis puede presentarse con temblores de morfología muy variada. La prueba de VDRL es también importante en el estudio del paciente con temblor. La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva que afecta el metabolismo del cobre y puede producir un temblor de las manos de oscilación amplia semirrítmico (en aleteo de murciélago). También puede producir temblor atáxico, temblor parkinsoniano y temblor distónico. Por esto, a los pacientes jóvenes con temblores atípicos, debe buscárseles el anillo de Kayser-Fleischer en la periferia del iris, y deben ser estudiados con medicamentos de ceruloplasmina sanguínea (baja), cobre sérico (bajo) y cobre urinario (alto), máxime si existen antecedentes personales o familiares de cirrosis hepática. La enfermedad de Wilson se trata con quelantes del cobre como penicilamina, tetrilentetramina o tetratiomolibdato.

Temblores psicógenos

La disfunción psicológica puede llevar a temblores de difícil diagnóstico. La psicopatología subyacente no siempre es aparente. Algunas claves clínicas que permiten sospechar el diagnóstico son: inicio abrupto del temblor, remisiones espontáneas, variabilidad en frecuencia, amplitud y trayectoria, y somatizaciones múltiples. Estos temblores pueden llevar a tratamientos farmacológicos o quirúrgicos innecesarios, pero igualmente se corre el riesgo de adscribir a patología psiquiátrica, enfermedades potencialmente mortales que requieren fármacos específicos, como la enfermedad de Wilson.

COREAS

Los movimientos coreicos consisten en contracciones musculares involuntarias, rápidas, irregulares, que fluyen caprichosamente de un grupo muscular a otro, sin ritmo, que le confieren al paciente un aspecto danzante. Lesiones en las neuronas del núcleo estriado, principalmente en las que se proyectan al pálido externo y en el núcleo subtalámico, por lo general se relacionan con este movimiento anormal. Se considera que en las coreas existe una hiperactividad dopaminérgica y una hipoactividad de glutamato por inhibición del núcleo subtalámico. La corea tiene un espectro etiológico variado (cuadro 17-9). Se destacan en la práctica clínica la corea de Sydenham asociada con la fiebre reumática, la corea relacionada con el lupus eritematoso sistémico y la corea de Huntington.

La corea es un criterio mayor de fiebre reumática. Se presenta en 25 a 30% de los pacientes afectados durante el curso de la enfermedad. Tiende a ser autolimitada, con una duración de pocas semanas y mínima tendencia a recaer. Puede no requerir tratamiento farmacológico, aunque un ciclo corto de haloperidol puede aliviar a los pacientes afectados.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden presentar corea, especialmente si coexiste con el síndrome antifosfolípido. Se recomienda que las mujeres embarazadas que desarrollen corea sean investigadas en búsque-

Cuadro 17-9. Etiología de las coreas

1. Hereditarias
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Corea, acantocitosis
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Lesch-Nyhan
2. Infecciosas
Corea de Sydenham
Encefalitis
3. Enfermedades sistémicas
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolípido
Policitemia vera
4. Metabólicas y endocrinas
Tirotoxicosis
Hipoparatiroidismo
Hipernatremia
5. Por medicamentos
Levodopa
Bloqueadores de la dopa
Fenitoína
Estrógenos
Alcohol etílico
6. Por lesión estructural
Infarto del núcleo subtalámico
Tumores
Hematoma subdural
Postalamotomía

da del síndrome antifosfolípido ya sea primario o ligado a lupus.

La neuroacantocitosis es una enfermedad hereditaria que puede producir corea, tics, tendencia a la automutilación, alteraciones neuropsiquiátricas como depresión y demencia e incluso neuropatía periférica. Se encuentran acantocitos en la sangre periférica y aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) pero no existe abetalipoproteinemia y el colesterol y los triglicéridos son normales.

Enfermedad de Huntington

Es una enfermedad heredodegenerativa caracterizada por corea, depresión y demencia. Su patrón de herencia es autosómico dominante. El gen involucrado se encuentra en el brazo corto del cromosoma 4, y en la región denominada IT-15 se localiza un número anormal de tripletes de citosina-adenosina-guanina (más de 37 tripletes de CAG) (Alfonso, 1996). La proteína anormal, producto de esta alteración genética, es conocida como huntingtina. Se ha visto que el número de tripletes de CAG aumenta a medida que se transmite el gen de generación en generación, especialmente cuando es el padre quien transmite la enfermedad. A mayor número de tripletes de CAG, el inicio de los síntomas es más temprano, fenómeno conocido como "anticipación". Existe degeneración selectiva de las neuronas del núcleo estriado que se proyectan hacia el pálido externo e interno, y la porción reticular de la sustancia negra. Estas neuronas son GABAérgicas, y por tanto, inhibitorias.

El trastorno motor fundamental en la enfermedad de Huntington, es la corea, que tiende a ser generalizada, confiriéndole a la marcha un aspecto danzante. A la exploración se encuentra alteración de los movimientos oculares sacádicos e imperistencia en la protrusión de la lengua y al tratar de agarrar con la mano (signo del ordeñador). Al mantener la bipedestación se observan movimientos coreicos de los pies (danza tendinosa). Los pacientes desarrollan además inestabilidad postural, que los hace propensos a las caídas. Con frecuencia estas personas se afectan por depresión, precediendo ésta en ocasiones al inicio de la corea. Durante la evolución de la enfermedad ocurre déficit cognitivo global de tipo demencial que incapacita aún más. Además, puede presentarse disartria hipercinética, disfagia, y en ocasiones convulsiones. Por lo general, los síntomas aparecen después de los 40 años de edad pero pueden hacerlo en forma tardía y también en la adolescencia o en la infancia. En los casos de inicio juvenil el trastorno motor predominante es la acinesia y la rigidez (parkinsonismo) más que la corea, lo que se ha atribuido a un compromiso más temprano de las neuronas GABAérgicas que se proyectan al pálido interno.

No existe aún un tratamiento realmente efectivo para esta enfermedad. Se puede intentar tratamiento sintomático de la corea con bloqueadores dopa como el haloperidol, 2.5 a 10 mg/día, pero dado que estos pacientes sufren inestabilidad postural y tienen algún grado de hipocinesia, desarrollan con gran facilidad parkinsonismo farmacológico, que puede incapacitarlos más que la enfermedad de base. Alternativamente, la sulpirida, 200 a 800 mg/día puede ser beneficiosa y más segura. La depresión puede tratarse con tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, pero el efecto anticolinérgico que tienen puede favorecer la aparición de confusión o la acentuación del déficit cognitivo. Los inhibidores de la recaptura de la serotonina como la fluoxetina y la sertralina pueden ser una buena alternativa. Se han realizado ensayos clínicos con inhibidores del receptor NMDA para glutamato como la remacemida, pero dichos estudios no han mostrado eficacia clínica.

TICS

Los tics son movimientos rápidos, estereotipados, compulsivos, que pueden ser suprimidos transitoriamente bajo control voluntario. Son caricaturas de conductas motoras de la vida diaria, que lucen en ocasiones extravagantes o grotescas, y por lo general, aparecen sobre un fondo de quietud, involucrando la conducta motora normal. Puede ser difícil detectarlos en el consultorio, y muchas veces la observación subrepticia del paciente mientras está relajado en la sala de espera puede ofrecer las claves diagnósticas necesarias. Los tics pueden ser motores o vocales. En estos últimos existe una producción anómala de sonidos guturales o la pronunciación involuntaria de un lenguaje procaz. Puede existir también compulsión por tocar objetos o personas, hecho que incapacita socialmente a los pacientes, y también puede haber obsesiones de predominio sexual que afligen al enfermo.

El síndrome de Guilles de la Tourette es la enfermedad clásica que cursa con tics. Su diagnóstico requiere de la ocurrencia de tics motores y vocales por más de un año, antes de los 21 años. Aunque es una enfermedad genética, su patrón hereditario aún no se ha esclarecido. Se presume que existe hiperactividad dopaminérgica en los núcleos basales. Los síntomas suelen aparecer en la infancia o en la adolescencia y pueden tener un curso crónico aunque algunos pacientes mejoran al llegar a la vida adulta.

El tratamiento sintomático más efectivo es el haloperidol. Sin embargo, no todos los pacientes lo requieren. Si la intensidad de los síntomas es leve se pueden evitar los medicamentos y si los síntomas son moderados se puede intentar utilizar sustancias menos agresivas como la sulpirida, en niños desde 50 a 100 mg/día, hasta 200 a 800 mg/día en adolescentes y adultos. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento a largo plazo con bloqueadores dopa como el haloperidol puede inducir discinesias tardías y por eso la selección de los pacientes para este tratamiento debe ser cuidadosa. Una alternativa farmacológica a los bloqueadores dopa es la clonidina. Las obsesiones y compulsiones pueden ser aliviadas con clorimipramina, 25 a 75 mg/día, o fluoxetina, 20 mg/día.

DISTONÍAS

La distonía es un síndrome neurológico, caracterizado por la presencia de movimientos involuntarios, giratorios, sostenidos, repetitivos, con contracción de músculos opo- nentes, de velocidad variable, que causa posturas en torsión. Sus características se muestran en el cuadro 17-10.

Clasificación de la distonía

1. Por distribución:

- Generalizada: compromiso de miembros inferiores más otra región corporal.
- Focal: cuando se afecta una región corporal única, las más comunes son:
 - Cuello: distonía cervical o torticolis espasmódica, caracterizada por postura anormal del cuello, que se clasifica a su vez de acuerdo a la dirección del movimiento en *laterocolis*, *rotacolis*, *anterocolis* y *retrocolis*. Puede acompañarse de temblor distónico secundario.
 - Ojos: el blefarospasmo es la contracción aumentada del orbicular de los párpados, con aumento del parpadeo, que puede llegar a cierre ocular

Cuadro 17-10. Características clínicas de la distonía

- Velocidad de contracción variable pero los movimientos son sostenidos
- Patrón o postura constante en cada paciente
- Compromete 1 o más regiones corporales
- Empeora con el movimiento voluntario
- Varía con cambios en postura
- Empeora con estrés y fatiga
- Los trucos sensitivos mejoran al paciente

forzado, causando gran incapacidad visual. En ocasiones se asocia a inhibición del elevador del párpado superior, lo que puede hacer más difícil su manejo.

- Distoria con tareas específicas: la más común es el calambre del escribano, caracterizado por una postura distónica de la mano en el momento de escribir, hay otras relacionadas con otras tareas como tocar instrumentos musicales. No se debe considerar una enfermedad profesional, ya que se ha encontrado que pueden haber alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo del movimiento anormal.
 - Distoria laríngea o disfonía espasmódica: se origina por postura distónica en abducción o aducción de las cuerdas vocales. En el primer caso se genera escape de aire durante el habla con voz susurrada, y en la aducción hay cierre glótico forzado, originando una voz entrecortada, que requiere aumentar el esfuerzo espiratorio para mejorar el tono.
 - Segmentaria: compromiso de varios grupos musculares contiguos.
 - Hemidistoria: postura anormal de todo un hemicuerpo.
 - Multifocal: afecta varios grupos musculares no contiguos.
2. Por edad de inicio:
- Distoria de inicio temprano: menores de 27 años, tiende a ser generalizada.
 - Distoria de inicio tardío: 27 años en adelante, en general es focal o multifocal.
3. Por etiología:
- Primaria o idiopática: cuando no hay otras manifestaciones neurológicas o sistémicas asociadas, en casi todos los casos su origen es genético.
 - Secundaria o sintomática: la distonia es parte de las manifestaciones de una enfermedad determinada.

Distonías generalizadas de la infancia

La más común es la distonia primaria idiopática, también llamada distonia muscular deformante. Inicia entre los 3 y 9 años de edad y generalmente compromete primero los miembros inferiores, con posturas anormales con inversión de los pies inicialmente, con posterior compromiso del tronco y de otras áreas corporales, con una discapacidad progresiva, asociada a deformidades articulares, en especial si no se trata a tiempo. Este tipo de distonia tiene distribución universal, con herencia autosómica dominante, es más común en judíos asquenazí y su *locus* genético se ubica en el brazo largo del cromosoma 9, donde se codifica la torsina I, que es una proteína fijadora de ATP muy abundante en las células dopaminérgicas. Una de las características más importantes de este trastorno radica en que tiene una penetrancia (expresión de la enfermedad) de 30 a 40% de los portadores del gen, por esta razón los familiares del afectado pueden ser asintomáticos, lo que dificulta su diagnóstico al no disponer de la prueba genética. Para su diagnóstico es preciso

buscar otras causas de distonia y siempre realizar una prueba con levodopa, por lo menos durante un mes, ya que uno de los principales diagnósticos diferenciales es la distonia sensible a levodopa, entidad autosómica dominante, en la que hay deficiencia de la enzima GTP ciclohidroxilasa, cuyo gen se ubica en el cromosoma 5 y se une a la cadena enzimática que produce la dopamina en las neuronas de la sustancia negra; su respuesta al tratamiento con levodopa es excelente mientras se mantengan dosis bajas del medicamento en forma continua. Otro diagnóstico que se debe tener en cuenta, es la enfermedad de Wilson, que es una enfermedad autosómica recesiva (cromosoma 13) en la que hay una alteración del metabolismo del cobre llevando a una acumulación anormal de éste, en especial, en los ganglios basales y el hígado. Se debe hacer tamizaje con estudios de ceruloplasmina y cobre sérico, su tratamiento consiste en quelar el cobre con medicamentos como la penicilamina. La dosis utilizada es de 1 a 2 g diarios, administrados con el estómago vacío. Otros expertos recomiendan utilizar dosis más bajas de 250 mg/día aumentando la dosis en forma progresiva. También debe administrarse sulfato o acetato de cinc en una dosis de 50 mg, también con el estómago vacío. Si el paciente presenta un síntoma neurológico adicional a la distonia como retardo mental, epilepsia, entre otros, se debe dudar del diagnóstico de distonia primaria y buscar etiologías para una distonia secundaria, las cuales se resumen en el cuadro 17-11.

Tratamiento

La distonia primaria idiopática se trata con anticolinérgicos como el biperiden o el trihexifenidil, por lo que requiere dosis elevadas (hasta 20 mg/día de biperiden o 30 mg/día de trihexifenidil). Se debe iniciar el tratamiento con una dosis baja e ir incrementándola para evitar efectos secundarios. También se pueden utilizar las benzodiazepinas como el clonazepam o el baclofén a dosis altas. En general, los resultados son parciales y están limitados por los efectos secundarios. La toxina botulínica se puede utilizar para manejar algunos componentes específicos como posiciones de cuello que limitan al paciente para mantener posturas adecuadas. Una alternativa adicional es la posibilidad de la cirugía funcional, con estimulación cerebral profunda del globo pálido interno de forma bilateral, que en pacientes bien escogidos (distonia idiopática generalizada pura), puede ofrecer mejorías hasta 70% de los síntomas. Esta cirugía se recomienda para pacientes que no responden al tratamiento médico adecuado y que idealmente no tengan alteraciones articulares secundarias. Hay mejor respuesta, entre más pronto se realice una vez se haya declarado refractario el paciente.

Distonías focales del adulto

Las distonías que inician después de los 27 años, sólo generalizan en menos de 33% de los casos y al contrario que los niños inician por la musculatura cefálica y cervical. Su origen es idiopático en la mayor parte de los casos, aunque cada vez se describen más alteraciones genéticas como causa de distonías focales y pasa lo mismo que con

Cuadro 17-11. Causas de distonía secundaria**Enfermedades neurológicas heredadas**

- Enfermedades metabólicas:
 - Enfermedad de Wilson
 - Desórdenes de aminoácidos: acidemia glutámica, acidemia metilmalónica, homocistinuria, enfermedad de Hartnup, tirosinosis
 - Desórdenes de los lípidos: leucodistrofia metacromática, lipofuscinosis ceróide, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, gangliosidosis G_{M1}, G_{M2}, deficiencia de hexosaminidasa A y B
- Enfermedades mitocondriales:
 - Enfermedad de Leigh
 - Enfermedad de Leber
- Enfermedades degenerativas:
 - Neuroacantocitosis
 - Enfermedad de Huntington
 - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
 - Síndrome de Rett
 - Ataxia-telangiectasia
 - Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
 - Enfermedad con inclusiones intraneuronales
 - Necrosis infantil estriatal bilateral
 - Calcificaciones gangliobasales familiares
 - Deleción 18q

Enfermedades adquiridas

- Encefalopatía perinatal, kernicterus
- Infección: virus, PEESA, encefalitis letárgica, enfermedades priónicas, VIH, TBC, sífilis
- Medicamentos: l-dopa, agonistas de la dopa, bloqueadores de la dopa, anticonvulsivantes, bloqueadores del calcio
- Toxinas: Mn, CO, CS₂, cianida, metanol, disulfirán, ácido 3-nitropropiónico
- Metabólicas: hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina E
- Paraneoplásicas: encefalitis del tallo
- Síndrome antifosfolípido, ECV, esclerosis múltiple, tumores, traumatismo

Otros síndromes hiperkinéticos asociados a distonía

- Desórdenes de tics con tics distónicos
- Discinesias paroxísticas:
 - Cinesiógénica
 - No cinesiógénica
 - Inducida por el ejercicio
 - Hipnógenica

Enfermedades que semejan distonía

- Tortícolis de causas ortopédicas
- Hernia hiatal con reflujo gastroesofágico, relacionada con *retrocolis* (síndrome de Sandifer)

Distonías psicogénicas

- Desórdenes somatomorfos
- Síndrome de Munchausen
- Simulación

la distonía primaria generalizada en la que ocurre penetrancia variable, y por tanto, pueden existir portadores asintomáticos en la familia del paciente. Fisiopatológicamente parece haber una alteración funcional a nivel de la integración sensitiva motora en los ganglios de la base o en el tallo encefálico, en el caso del blefarospasmo, lo que lleva a la adopción de posturas anómalas.

Tratamiento

El tratamiento con medicamentos, como los anticolinérgicos, benzodiazepinas y baclofén, en general tiene muy mal resultado; no hay evidencia adecuada de su utilidad y sus efectos secundarios son incómodos, por lo que el

manejo de elección es el uso de toxina botulínica. Este medicamento se aplica en forma intramuscular sobre los músculos activos en el movimiento anormal, produciendo disminución en la liberación de acetilcolina de la unión neuromuscular, lo que se traduce en relajación del músculo tratado, dando así mejoría sintomática, la duración de su efecto puede ser de 3 o 4 meses en general. No se recomienda aplicar este medicamento a intervalos menores de tres meses (incluyendo "retoques"), ya que esto se relaciona con una mayor posibilidad de generar anticuerpos contra el medicamento reduciendo así su efectividad a largo plazo. Hoy día, están disponibles comercialmente dos tipos de toxina, que son los serotipos A y B. Dado que sus unidades son biológicas, no son equivalentes entre sí, por lo que siempre debe tenerse en cuenta las características y dosis de cada una de ellas.

Para el tratamiento del blefarospasmo, se aplica toxina botulínica en el orbicular de los párpados, evitando siempre el elevador del párpado, en especial cuando existe inhibición asociada de este músculo, ya que puede empeorar los síntomas. Los siguientes son los puntos para la aplicación de este medicamento como se muestra en la figura 17-6.

En la distonía cervical, para su tratamiento con toxina botulínica se deben seleccionar de manera adecuada los músculos activos, que van a ser tratados, de acuerdo al tipo de compromiso. Los músculos más comúnmente comprometidos de acuerdo al patrón de movimiento son:

- Distonía rotacional cervical: esternocleidomastoideo contralateral a la dirección del movimiento y esplenio ipsilateral.
- Distonía cervical en *laterocolis*: escalenos y elevador de la escápula ipsolaterales al movimiento
- Distonía cervical en *anterocolis*: están activos ambos esternocleidomastoideos.
- Distonía cervical en *retrocolis*: se comprometen los trapecios y esplenios de forma bilateral.

La electromiografía puede ayudar a identificar los músculos hiperactivos. Para distonías idiopáticas cervicales que no respondan al manejo con toxina o que dejen de res-

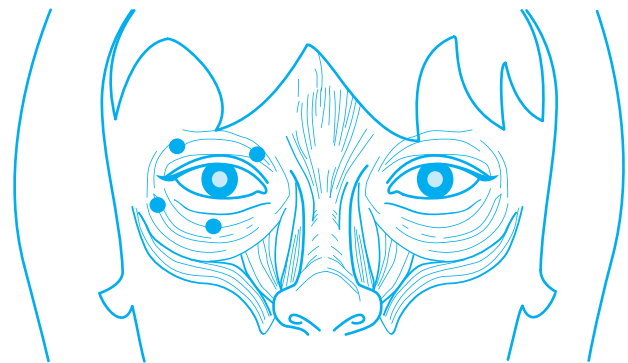


Figura 17-6. Puntos de aplicación de toxina botulínica en blefarospasmo.

ponder, se puede utilizar la estimulación bilateral del globo interno, con resultados aceptables.

Para la distonía laríngea, se utiliza la toxina botulínica, inyectada en los músculos laríngeos activos, bajo guía electromiográfica con buenos resultados. Para el calambre del escribano y las distonías de tarea específica, también es útil, pero se debe utilizar la guía con electromiografía, su principal riesgo es debilitar exageradamente la mano, haciendo que ésta no tenga buena función, en especial en la prensión.

En las figuras 17-7 y 17-8 se muestran cortes anatómicos a nivel cervical, donde se pueden ubicar los diferentes músculos mencionados y sus puntos de aplicación.

MIOCLONÍAS

Las mioclonías son sacudidas musculares involuntarias, rápidas, a la manera de un choque eléctrico. Pueden ser generalizadas, focales o multifocales, y dividirse en positivas (cuando hay una contracción muscular súbita) y negativas (cuando hay una inhibición del tono postural como en el asterixis o en los lapsos posturales). En la mayoría de pacientes hay una combinación de ambos fenómenos. Las mioclonías se pueden originar en la cor-

teza cerebral, mioclono cortical (p. ej., el mioclono epiléptico) o en estructuras subcorticales por disfunción del tallo encefálico (p. ej., en las degeneraciones espinocerebelosas) o en segmentos espinales (el mioclono segmentario o el propioespinal; cuadro 17-12).

Las mioclonías pueden ser caracterizadas con una buena observación clínica. Sin embargo, los avances en electrofisiología de los últimos 15 años hacen más fácil entender su origen, su distribución espacial tanto muscular como cortical, su relación con la acción y su respuesta a estímulos. Las técnicas usadas son el electroencefalograma (EEG), la electromiografía (EMG), la poligrafía, que es la combinación de las dos técnicas anteriores, con el *adendum* de la promediación reversa que permite apreciar las descargas corticales que anteceden los "brincos" musculares. La magnetoencefalografía (MEG) permite definir mejor la distribución espacial cortical, y los potenciales evocados muestran las respuestas a estímulos externos en el mioclono cortical reflejo.

Clasificación

En el cuadro 17-13 se presenta la clasificación etiológica de las mioclonías. Esta clasificación, diseñada por Marsden CD *et al.* en 1982 y ampliada por Fahn S *et al.* en 1986,

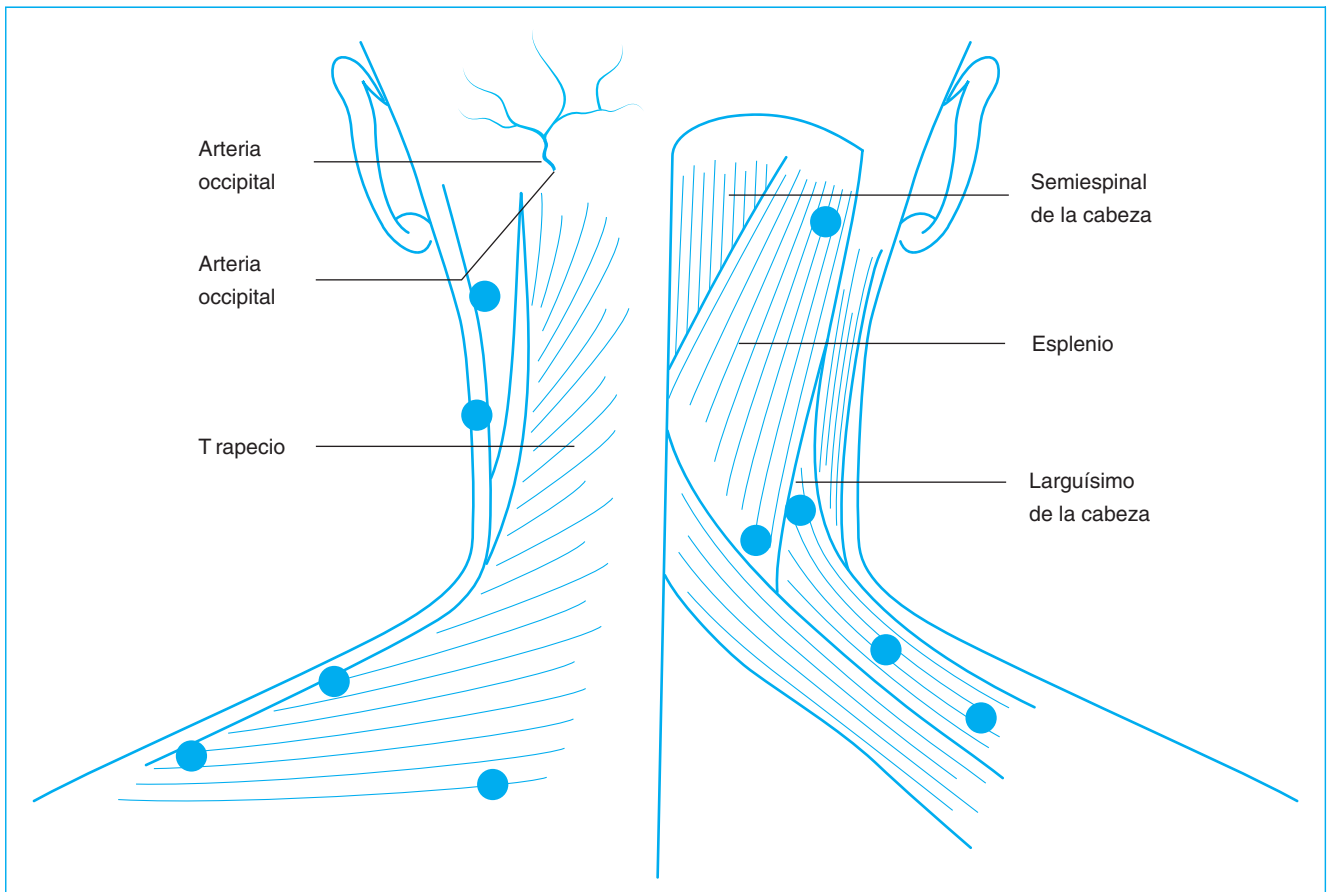


Figura 17-7. Puntos de aplicación de toxina botulínica en una distonía cervical. Vista posterior.

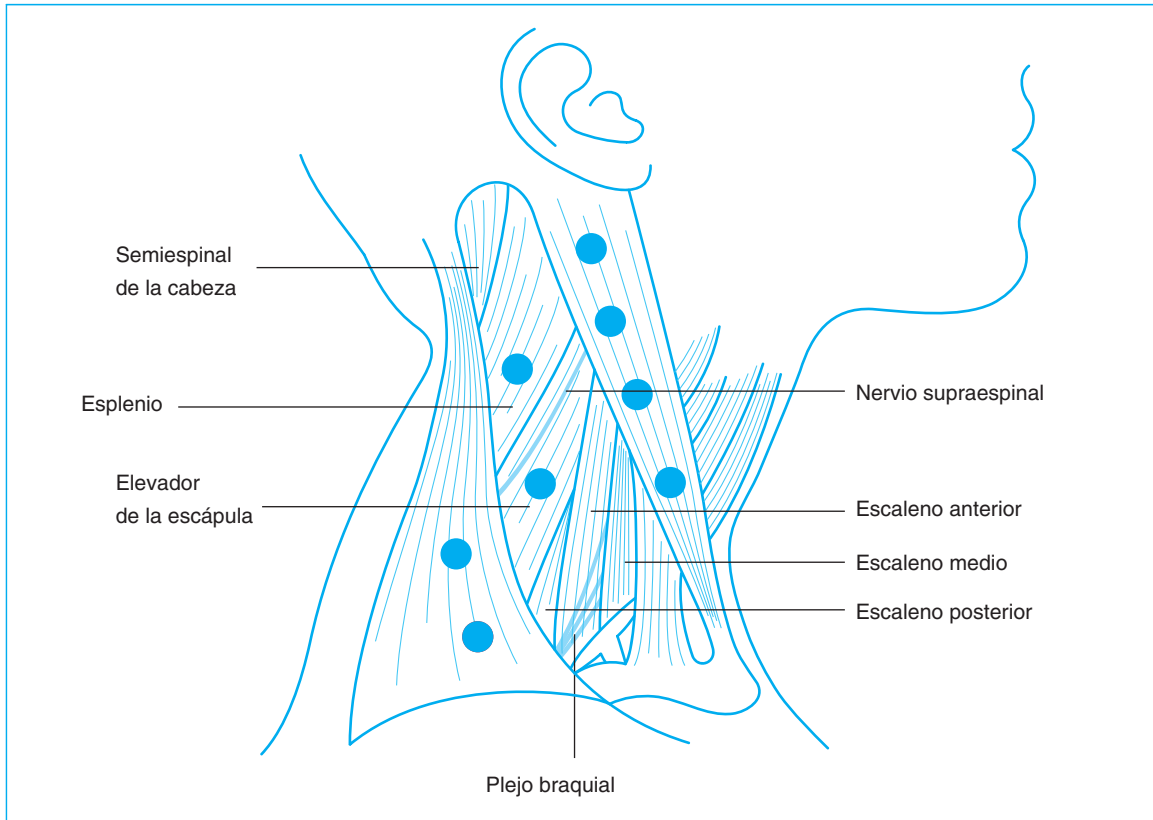


Figura 17-8. Puntos de aplicación de toxina botulínica en una distonía cervical. Vista lateral.

Cuadro 17-12. Clasificación anatomofisiológica de las mioclonías

- 1. Mioclonías corticales**
 Mioclono cortical reflejo
 Epilepsia parcial continua
 Mioclonías de acción poshipóxicas (de Lance-Adams)
 Mioclonías inducidas por medicamentos y sustancias tóxicas
 Algunos casos de asterixis
 Epilepsias mioclónicas progresivas
 Ataxias mioclónicas progresivas
 Mioclonías en demencias: de Alzheimer, ECJ, cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal
- 2. Mioclonías corticosubcorticales**
 Ausencias
 Crisis mioclónicas primarias generalizadas
 Epilepsias primarias generalizadas
- 3. Mioclonías subcorticosupraespinales**
 Mioclono esencial-síndrome de mioclono-distonía
 Mioclono reticular reflejo
 Síndrome de opsoclonio-mioclono
 Hiperplexia (sobresaltos)
- 4. Mioclonías espinales**
 Mioclono propioespinal
 Mioclono segmentario
- 5. Mioclonías periféricas**
 Incluye el espasmo hemifacial

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ECJ.
 (Caviness, 2004).

sigue siendo la más útil. Estos expertos las dividen en cuatro categorías: fisiológicas, esenciales, epilépticas, y sintomáticas o secundarias.

Mioclono fisiológico

Ocurre en gente normal al dormirse, durante el sueño, al despertarse o con ciertos estados de ansiedad. Se reconocen sacudidas mioclónicas parciales, sacudidas masivas y mioclono nocturno. Las sacudidas mioclónicas parciales son multifocales y predominan en partes distales. Las masivas son generalizadas y afectan el tronco y los músculos proximales. Ocurren cuando la persona se está quedando dormida. El mioclono nocturno consiste en movimientos repetitivos periódicos de dorsiflexión de pies y artoes y ocasionalmente de rodillas y caderas, que por su larga duración no son aceptados por todos como mioclonías. Hay que tener en cuenta el mioclono propioespinal del inicio del sueño, una parasomnia, que sí es patológica, además de ser una causa importante de insomnio y que se caracteriza por mioclonías axiales de la somnolencia o fase I de sueño no MOR (movimiento ocular rápido).

Mioclono esencial

Este término se aplica en aquellos pacientes que sólo tienen mioclonías. No deben tener epilepsia, ataxia ni demencia. El EEG es normal. Se inicia antes de los 20 años, el mioclono se distribuye en la cara y parte superior

Cuadro 17-13. Clasificación etiológica de las mioclonías

1. Mioclonías fisiológicas

Mioclonías de inicio del sueño o de "desconexión"
 Inducidas por ejercicio
 Inducidas por ansiedad
 Hipo
 Mioclono infantil benigno de la alimentación

2. Mioclonías esenciales (causa desconocida y ausencia de otras anomalías neurológicas)

Hereditarias (autosómica dominante)
 Esporádicas

3. Mioclonías epilépticas (predominan las convulsiones y no hay encefalopatía)

- a) *Fragmentos de epilepsia*
 Mioclonías epilépticas aisladas
 Epilepsia parcial continua
 Mioclonías idiopáticas sensibles a estímulos
 Mioclonías fotosensibles
 Ausencias mioclónicas del "pequeño mal"
- b) *Epilepsias mioclónicas de la niñez*
 Espasmos infantiles
 Epilepsia mioclónica estática (de Lennox-Gastaut)
 Epilepsia mioclónica criptogenética (de Aycardi)
 Epilepsia mioclónica del despertar (de Janz)
- c) *Epilepsia mioclónica familiar benigna (de Rabot)*
- d) *Epilepsia mioclónica progresiva: epilepsia mioclónica del Báltico (de Unverricht-Lundborg)*

4. Mioclonías sintomáticas

- a) *Enfermedades de depósito*
 Enfermedad de cuerpos de Lafora
 Lipidosis: gangliosidosis GM2, de Tay-Sachs, de Krabbe
 Lipofuscinosis ceroides (de Bailen)
 Sialidosis (mancha tipo cereza) tipos 1 y 2
- b) *Ataxias hereditarias*
 Síndrome de Ramsay-Hunt¹
 Ataxia de Friedreich
 Ataxia-telangiectasia
- c) *Enfermedades degenerativas de núcleos basales*
 Enfermedad de Wilson
 Distonía de torsión
 Enfermedad de Hallervorden-Spatz
 Parálisis supranuclear progresiva
 Enfermedad de Huntington
 Enfermedad de Parkinson
 Atrofia multisistémica
 Degeneración corticobasal
 Atrofia dentatorubropalidoluisiana
- d) *Demencias*
 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 Enfermedad de Alzheimer
 Demencia de cuerpos de Lewy
 Demencia frontotemporal
 Síndrome de Rett
- e) *Encefalopatías infecciosas y posinfecciosas*
 Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA)
 Encefalitis letárgica
 Encefalitis por arborvirus
 Encefalitis por herpes simple
 HTLV-I (virus linfotrópico humano tipo I)
 VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)

4. Mioclonías sintomáticas (continuación)

- e) *Encefalopatías infecciosas y posinfecciosas (continuación)*
 Paludismo
 Sífilis
 Enfermedad de Lyme
 Criptococosis del SNC
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Encefalitis posinfecciosa
- f) *Encefalopatías metabólicas*
 Insuficiencia renal
 Insuficiencia hepática
 Síndrome de diálisis
 Hiponatremia
 Hipoglucemia
 Hiperoglucemia no cetósica
 Deficiencia múltiple de carboxilasa
 Deficiencia de biotina
 Deficiencia de vitamina E
 Hipoxia
 Alcalosis metabólica
 Disfunción mitocondrial
- g) *Encefalopatías tóxicas o inducidas por medicamentos*
 Bismuto
 Metales pesados
 Metilbromuro, DDT
 Fármacos (incluida levodopa)
- h) *Encefalopatías físicas*
 Poshipóxica (de Lance-Adams)
 Postraumática
 Golpe de calor
 Choque eléctrico
 Lesión por descompresión
- i) *Daño local del SNC y periférico (SNP)*
 Posapoplejía
 Postalamotomía
 Tumor
 Traumatismo
 Inflammatorias (p. ej., esclerosis múltiple)
 Lesiones olivodentadas (mioclono palatino)
 Traumatismo o hematoma en SNP
- j) *Malabsorción*
 Enfermedad celíaca
 Enfermedad de Whipple
- k) *Síndrome de eosinofilia-mialgia*
 Encefalopatías paraneoplásicas
- m) *Síndrome de opsoclono-mioclono*
 Idiopático
 Paraneoplásico
 Infeccioso
- n) *Síndromes de sobresalto (de Startle)*
 Hereditarios
 Esporádicos
- o) *Encefalopatía de Hashimoto*
- p) *Degeneraciones multisistémicas*
 Síndrome de Allgrove
 Síndrome de DiGeorge
 Lipodistrofia membranosa
- q) *Desconocida*
 Familiares
 Esporádicas

¹ Después del consenso de Marsella, 1989, se denomina ataxia mioclónica progresiva (AMP) de curso lento, con mioclonías, ataxia y poca epilepsia o demencia o epilepsia mioclónica progresiva (EMP), si predomina la epilepsia y con frecuencia también demencia (Borg, 2006, Caviness, 2004).

del cuerpo, se exagera con la acción y se reduce en forma importante con la ingestión de alcohol. El curso es benigno y la expectativa de vida es normal. El término mioclono-distonía se está usando ahora porque con frecuencia hay distonía asociada en estas familias; hay casos familiares y esporádicos.

Mioclono epiléptico

Bajo este término se agrupan síndromes en los cuales las mioclonías son parte de un cuadro convulsivo crónico. Las mioclonías pueden ser la única manifestación convulsiva o alternar con otros tipos de manifestaciones epilépticas como ausencias o crisis tónico-clónicas generalizadas. Este tipo de mioclonías tienen un origen cortical y están acompañadas de descargas características en el EEG. Cuando acompañan a las ausencias, bien sea con movimientos palpebrales, de la cabeza o aun con sacudidas corporales, tienen un patrón de punta-onda lenta a 3 Hz.

Mioclono sintomático

Las mioclonías sintomáticas o secundarias son causadas por una entidad patológica definida neurológica o sistémica, y son las mioclonías más frecuentes. En el cuadro 17-13 se resumen las principales enfermedades metabólicas, degenerativas e infecciosas que pueden producir mioclonías.

Las mioclonías también se han descrito en varias patologías infecciosas y posinfecciosas como la panence-

falitis esclerosante subaguda (PEESA), la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, infecciones por arborvirus y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la encefalitis por herpes simple, el criptococo y *Plasmodium falciparum*.

El asterixis (mioclono negativo) es característico de ciertas encefalopatías metabólicas como la insuficiencia hepática o renal. En esta última aparecen también mioclonías multifocales y generalizadas. También existe el estado mioclónico, cuya causa más común es la hipoxia. En el cuadro 17-14 se presentan los medicamentos y tóxicos más comúnmente relacionados con mioclonías.

Un síndrome único, que es importante mencionar, es el síndrome del mioclono de acción-insuficiencia renal, descrito en 1986 por el grupo de Montreal en familias canadienses de origen francés. Se caracteriza por inicio con temblor en dedos y manos hacia los 20 años de edad, seguido de mioclono de acción incapacitante progresivo, convulsiones generalizadas ocasionales y proteinuria que evoluciona a insuficiencia renal. Recientemente se han descrito 15 casos (incluidos los cuatro primeros canadienses) en varios continentes. Es un síndrome genético recesivo cuya insuficiencia renal se puede beneficiar de trasplante y que con medicamentos como el piracetam puede mejorar su calidad de vida.

Tratamiento

En el tratamiento de las mioclonías hay que tener en cuenta los siguientes principios: a) las mioclonías son

Cuadro 17-14. Medicamentos y tóxicos relacionados con mioclonías

Tóxicos DDT Bismuto (sales insolubles) Aluminio Mercurio Plomo Metilbromuros Dicloroetano Estricnina Marihuana Clombuterol Gasolina inhalada Metil-etil-cetona	Antihistamínicos Pseudoefedrina	Medios de contraste Metrizamida Pantopaque Meglumina
Antiinfecciosos Penicilina Carbenicilina Imipenem Cefepime Cefuroxima Perfloxacin Ticarcilina Isoniazida Aciclovir Vidarabina Monolactama	Tratamiento neuropsiquiátrico Antidepresivos tricíclicos Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Inhibidores de MAO-a Litio Buspirona Clozapina L-triptófano Metacualona Suspensión abrupta de diazepínicos	Medicamentos cardiovasculares Propafenona Verapamilo Nifedipino Diltiazem
Anticonvulsivantes Fenitoína Carbamazepina Vigabatrin Lamotrigina Gabapentina	Narcóticos Morfina Meperidina Fentanilo	Antineoplásicos Clorambucilo Prednimustina
		Otras Levodopa Bromocriptina Fisostigmina Salbutamol Carvedilol Diclofenaco

Para una ampliación de esta lista véase Caviness, 1996; Jiménez-Roldan, 2002; Brefel-Courbon, Gardette, Ory, Montastruc, 2006.

movimientos involuntarios muy incapacitantes porque interfieren con el acto motor mismo, y b) las mioclonías fisiológicas no requieren tratamiento. Basta con excluir una causa patológica y tranquilizar al paciente con una buena explicación. El mioclono que mejor responde al tratamiento farmacológico es el de origen cortical. Los fármacos útiles para las mioclonías rara vez actúan en monoterapia. Una politerapia con dosis adecuadas es la mejor opción. En la mayoría de los pacientes las sacudidas son producto de mioclonías positivas (descargas musculares) y negativas (periodos silentes: asterixis y lapsos posturales). Para estos últimos no hay un tratamiento adecuado.

En el cuadro 17-15 se resumen los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de las mioclonías. Las formas más severas de mioclono cortical son las mioclonías de acción multifocales y generalizadas. En estos casos la monoterapia no funciona bien y es preciso combinar dos o más fármacos. El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) tiene muchos efectos secundarios que limitan su uso: náuseas, vómito, diarrea y cambios de comportamiento. La combinación debe hacerse con piracetam, levetiracetam, clonazepam, ácido valproico o primidona en las dosis indicadas. El sinergismo de estos medicamentos parece estar basado en los diferentes mecanismos fisiopatológicos causantes de las mioclonías que incluyen varios sistemas de neurotransmisores, desde la serotonina y el ácido γ -aminobutírico (GABA), pasando por el sistema glicinérgico y de aminoácidos excitatorios como el aspartato. El piracetam y el levetiracetam son medicamentos similares que han mostrado ser útiles y no producen mayor sedación. Pueden ser usados solos o en combinación con otros. Su discontinuación abrupta puede exacerbar el mioclono o producir crisis convulsivas. El control de las mioclonías se mantiene en el tiempo. En las enfermedades de depósito o degenerativas el deterioro de otras funciones neurológicas por afección cerebelosa o cortical puede desmejorar el pronóstico. Otros fármacos informados como útiles para el tratamiento de las mioclonías, por su acción sobre la serotonina, son la fluoxetina, 10 a 20 mg diarios, la paroxetina, 20 a 60 mg diarios, combinadas o no con clonazepam, 2 a 10 mg diarios. La toxina botulínica se ha usado en mioclono seg-

mentario en pocos casos, en adultos y en niños, y no siempre con éxito, pero funciona bien en el espasmo hemifacial, uno de los pocos mioclono de origen periférico.

MOVIMIENTOS ANORMALES INDUCIDOS POR MEDICAMENTOS (MAIM)

Desafortunadamente los medicamentos son causantes de trastornos del movimiento, involucrando diferentes mecanismos en su producción. Los medicamentos más comúnmente asociados con este tipo de trastornos son los neurolépticos o cualquier otro agente capaz de bloquear o estimular los receptores dopaminérgicos. Ambas categorías de medicamentos ejercen su acción a través de receptores de la dopa dentro del circuito de los ganglios basales, pero otros, como los estimulantes del sistema nervioso central (SNC), ciertos anticonvulsivantes, anti-depresivos tricíclicos, estrógenos, y similares, llevan a MAIM a través de mecanismos patogénicos diferentes y con expresión clínica variable. El cuadro 17-16 lista los medicamentos más a menudo asociados con MAIM, clasificados de acuerdo al tipo de fenómeno motor.

La presentación clínica y el momento de inicio del trastorno del movimiento resultante de la exposición a medicamentos es bastante variable. En términos generales, según el momento de aparición del MAIM, éstos pueden clasificarse en agudos, subagudos y crónicos o tardíos.

Fase aguda

Reacciones distónicas agudas (RDA)

Las RDA se caracterizan por la aparición de contracciones musculares sostenidas, fijas o intermitentes, que involucran uno o varios segmentos musculares, y que normalmente provocan torsión y anomalía postural significativa durante el curso de tratamientos farmacológicos. Dentro del grupo de medicamentos asociados con RDA, se encuentran los neurolépticos, benzamidas (p. ej., metoclopramida, domperidona, sulpirida), ranitidina, cimetidina, nefazadona, tiagabina y supresores de la tos. La fisiopatología de las RDA ha sido ligada a un súbito desequilibrio en el sistema estriatal entre la dopamina y la acetilcolina, causando una relativa preponderancia de esta última.

Cuadro 17-15. Medicamentos utilizados en el tratamiento de las mioclonías

Medicamento	Dosis (mg/día)	Mioclono	Comentario
Ácido valproico	1 200 a 3 000	Cortical	Medicamento de primera línea
Clonazepam	2 a 15	Cortical, subcortical, segmentario	Medicamento de primera línea
Piracetam	8 000 a 20 000	Cortical	Puede usarse solo o en combinación
Primidona	500 a 1 500	Cortical	Se usa en combinación con otro fármaco
5-HTP	100 a 3 000	Cortical, subcortical, segmentario	Se da asociado a carbidopa Útil especialmente en mioclono postanoxia
Levetiracetam	1 000 a 3 000	Cortical	Puede usarse solo o en combinación
Toxina botulínica	Variable según número de músculos a inyectar	Espinal segmentario y periférico	

5-HTP, 5-hidroxitriptófano.

Cuadro 17-16. Medicamentos asociados con MAIM, clasificados de acuerdo al tipo de fenómeno motor

Síndrome	Medicamento	Síndrome	Medicamento
Temblo postural y mioclono	Simpaticomiméticos Levodopa Broncodilatadores Antidepresivo tricíclico Inhibidor de la recaptura de serotonina Carbonato de litio Cafeína Esteroides Agentes hipoglucemiantes Amiodarona	Parkinsonismo	Neurolépticos Benzamidas Reserpina Tetrabenazina Metildopa Bloqueadores de los canales del calcio Isoniazida Inhibidor de la recaptura de serotonina Meperidina
Reacciones distónicas agudas	Neurolépticos Benzamidas (p. ej., metoclopramida) Bloqueadores de los canales del calcio (p. ej., flunarizina) Tetrabenazina Metanfetaminas Cocaína	Corea y síndromes tardíos	Neurolépticos Benzamidas Bloqueadores de los canales del calcio Levodopa y agonistas de la dopa Anticonceptivos orales Fenitoína y otros anticonvulsivantes
Acatisia	Neurolépticos Benzamidas Reserpina Tetrabenazina Levodopa y agonistas de la dopa Bloqueadores de los canales del calcio	Síndrome neuroléptico maligno	Neurolépticos Descontinuación de medicamentos antiparkinsonianos

(Jankovic, 2002).

Varios factores de riesgo han sido propuestos, incluyendo sexo masculino, edad menor de 30 años, tipo de trastorno psiquiátrico subyacente, dosis alta y potencia del agente farmacológico en especial de los neurolépticos, y una predisposición familiar. Cerca de 90% de las RDA se desarrollan en los primeros cinco días de la exposición al agente farmacológico. El inicio de los síntomas distónicos usualmente ocurre 2 a 24 h después de la administración de la primera dosis del medicamento. Las manifestaciones clínicas pueden variar según la edad del individuo. Los niños pueden desarrollar espasmos distónicos generalizados afectando tronco y extremidades. Por lo general, en los adultos hay afectación de cara, cuello y extremidades superiores. Las formas más comunes de presentación, incluyen el blefarospasmo, las crisis oculogiras, el trismo, la desviación mandibular, la protrusión lingual, la torticolis, el retrocolis y las posturas anormales del tronco como la lordosis, la escoliosis e incluso los opistótonos.

Tratamiento

Las RDA, comúnmente se resuelven con la discontinuación del agente causal. En caso contrario, el tratamiento de elección consiste en el uso de anticolinérgicos (p. ej., biperideno, benzatropina, amantadina) o antihistamínicos (p. ej., difenhidramina) e incluso relajantes musculares (p. ej., diazepam), inicialmente por vía parenteral durante la fase aguda y luego por vía oral al menos por 14 días.

Acatisia (ACT)

La ACT es un trastorno del movimiento caracterizado por una aversión a quedarse quieto, con sensación sub-

jetiva de inquietud acompañado de movimientos complejos, estereotipados, o ambos. Dentro del grupo de medicamentos asociados con la ACT, se encuentran aquellos con capacidad de bloqueo dopaminérgico (p. ej., neurolépticos típicos y atípicos), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y agentes con efecto no psicotrópico como el interferón α . La ACT ha sido descrita no sólo dentro del grupo de MAIM sino también en individuos no tratados y con parkinsonismo posencefálico. El mecanismo fisiopatológico de la ACT, aún no se ha esclarecido.

Tratamiento

Cualquier estrategia terapéutica debe incluir la reducción de la dosis, cambio a un agente con menor poder neuroléptico, o retiro del medicamento. Si este enfoque no es posible, diferentes medicamentos con efectividad variable han sido utilizados: anticolinérgicos (p. ej., biperideno), antihistamínicos (p. ej., difenhidramina), amantadina, propanolol, clonidina, benzodiazepinas, agonistas opioides (p. ej., propoxifeno) y antagonistas de los receptores 5-HT₂. Algunos medicamentos menos usados, en especial en aquellos casos refractarios, incluyen buspirona, piracetam, amitriptilina y depletors dopaminérgicos.

Parkinsonismo inducido por medicamentos (PIM)

El PIM es quizá el MAIM mejor estudiado y entendido. Corresponde a una condición caracterizada por temblor mixto de predominio en reposo, rigidez en rueda dentada, marcha a pequeños pasos, alteración en los reflejos posturales, facies hipomímica y mioclono postural de

características primordialmente simétricas. El PIM suele verse en el transcurso del tratamiento con neurolépticos, antieméticos de acción central y algunos bloqueadores de los canales del calcio. No obstante, otros medicamentos con mecanismos de acción diferentes y menos bien definidos han sido enumerados como causales de este trastorno (cuadro 17-17).

Tratamiento

El primer paso es intentar retirar el agente causal si la condición psiquiátrica o sistémica del paciente lo permite. El empleo profiláctico de medicamentos anticolinérgicos es un tema de amplia controversia y deberá ser considerado sólo en una minoría de casos en donde los antecedentes y los factores de riesgo así lo ameriten. Para el tratamiento sintomático se puede considerar el uso de agentes anticolinérgicos (trihexifenidilo o biperidén 4 a 6 mg/día), o medicamentos con efecto dopaminérgico y anticolinérgico (amantadina, 200 mg/día).

Fase subaguda y crónica

Síndromes tardíos (ST)

El término ST debe de ser aplicado a trastornos del movimiento involuntarios, persistentes, algunas veces irreversibles que aparecen en el curso de tratamientos prolongados con bloqueadores de los receptores de dopamina, por definición al menos tres meses (y si es mayor de 60 años,

por al menos un mes). Estos movimientos pueden aparecer durante el curso del tratamiento, después de una disminución de la dosis del medicamento o aun después de retirarlo. El género femenino, la edad avanzada, la exposición prolongada al medicamento, la duración de la enfermedad, la exposición acumulativa al medicamento, antecedentes de trastornos afectivos, daño cognitivo, diabetes mellitus, efectos adversos extrapiramidales tempranos o agudos, antecedentes de tratamiento electroconvulsivo, uso preventivo de medicamentos antiparkinsonianos, marcadores clínicos de daño estructural cerebral y algunos factores genéricos, han sido todos propuestos como posibles factores de riesgo para el desarrollo de ST.

La fisiopatología de los ST sigue siendo considerada un enigma a pesar de las múltiples hipótesis sugeridas. Por muchos años, los ST han sido atribuidos al desarrollo de una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos posinápticos y a un incremento en el volumen presináptico de dopamina luego de bloqueo dopaminérgico prolongado secundario a la exposición medicamentosa. Pero un mejor entendimiento de la funcionalidad del sistema de los ganglios de la base ha llevado a criticar esta hipótesis y a plantear otras, sin que aún se logre establecer una explicación aceptada por todos los autores.

Dentro de los medicamentos asociados con ST, están los antipsicóticos, pero otros medicamentos con capacidad de alterar la transmisión dopaminérgica en el sistema nigroestriatal pueden conducir a este trastorno. Es por ello que cada año nuevos agentes son adicionados a la ya larga lista de agentes causales.

Los ST pueden reproducir casi todo el espectro de los trastornos involuntarios y anormales del movimiento del tipo hiperkinético (p. ej., corea, distonía, tic, mioclonos, temblor, entre otros). Discinesia tardía es el término más comúnmente utilizado para denominar a todas estas formas clínicas del síndrome. No obstante, muchos autores sugieren darle un uso más restringido a este término, dejándolo para aquellos casos donde se compromete la región orolingüomandibular, tronco y extremidades con una naturaleza coreica. Dentro del amplio espectro de presentación de los ST, cabe mencionar:

- Síndrome bucolingüomasticatorio: ST más común en la práctica, afectando principalmente a individuos mayores. Consiste en movimientos estereotipados y repetitivos de la lengua, labio y mandíbula. Los músculos faciales superiores se comprometen con menor frecuencia. El compromiso adicional de músculos del tronco y extremidades es común aunque variable en su gravedad y presentación. Los músculos respiratorios accesorios y el diafragma con frecuencia se comprometen llevando a una respiración rápida e irregular (discinesia respiratoria). El diagnóstico diferencial de este síndrome se expone en el cuadro 17-18.
- Distonía tardía (DT): ST con un espectro de posturas distónicas indistinguible de las posturas y movimientos propios de las distonías idiopáticas. Su diagnóstico debe ser considerado luego de la exclusión por historia clínica y pruebas de laboratorio de todas las causas conocidas de distonía secundaria. La región cervical es la más

Cuadro 17-17. Medicamentos inductores de parkinsonismo

- α -metildopa
- Amiodarona
- Amoxapina
- Anfotericina b
- Agentes antidopaminérgicos
- Bloqueadores de los receptores de dopamina
- Depletores monoaminérgicos presinápticos: reserpina, tetrabenacina
- Agentes antineoplásicos
- Betanecol
- Buformina
- Bloqueadores de los canales del calcio
- Captopril
- Carbamazepina
- Cimetidina
- Clopramida-pindolol
- Ciclosporina
- Arabinósido de citocina
- Diazepam
- Disulfiram
- Fenitoína
- 5-Fluororacilo
- Hexametilmelamina
- Interferón α
- Inhibidores de la recaptura de serotonina
- Litio
- Meperidina
- Perhexilina
- Procaína
- Piridostigmina
- Trazodona
- Valproato

(Jankovic, 2002).

Cuadro 17-18. Diagnóstico diferencial del síndrome bucolinguomasticatorio

- Discinesias espontáneas bucolinguales de la vejez
- Discinesias del paciente edéntulo
- Movimientos estereotipados en esquizofrenia
- Corea inducida por medicamentos
- Otros síndromes coreicos:
 - Coreas hereditarias (enfermedad de Huntington, neuroacantosis)
 - Coreas endocrinas y metabólicas (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, degeneración hepatocerebral adquirida)
 - Vasculitis (lupus eritematoso)
 - Evento cerebrovascular (infarto gangliobasal)

comúnmente comprometida en la DT, seguida por la región craneofacial y el tronco.

- Tics motores y vocales ocasionalmente pueden ser observados como parte de un ST lo que ha sido descrito como *touretismo tardío*.
- Otras formas de presentación de los ST, incluyen mioclonos tardíos, temblor tardío. De manera más reciente se ha mencionado a la sensación dolorosa en la región bucal, genital, o ambas, sola o en asociación con movimientos discinéticos, como otra manifestación clínica de los ST.

Tratamiento

Se considera como primera opción, la reducción o discontinuación del medicamento, siempre y cuando sea posible y a pesar del riesgo de exacerbación de los movimientos involuntarios. La remisión espontánea puede ocurrir después de esta medida y debe ser considerada siempre antes de indicar otros tratamientos. Si el trastorno psiquiátrico de base amerita mantener al paciente bajo el uso de neurolépticos, se debe intentar utilizar aquellos con menor potencial de inducir ST, como son tioridazina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o clozapina. Con alguna frecuencia se encuentran casos en los cuales hay una combinación de movimientos anormales, lo que hace necesario detectar el síndrome predominante para elegir su tratamiento. Un ejemplo de esto lo constituye el uso de anticolinérgicos, los cuales pueden empeorar los movimientos bucolinguomasticatorios, pero constituyen el tratamiento de elección cuando predomina la distonía. Los medicamentos usados en el manejo de los ST con evidencia clínica demostrada, incluyen: agentes depletores de dopamina (reserpina y tetrabenazina), benzodiazepinas (p. ej., clonazepam), GABA miméticos (p. ej., valproato sódico, baclofén), y agonistas de la dopa a bajas dosis (p. ej., bromocriptina, apomorfina).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Entidad descrita por primera vez por Delay *et al.* en 1960. Se caracteriza por la tríada clínica de rigidez, disautonomía y alteración en el estado mental. Por definición, es causado por exposición a neurolépticos, pero con la introducción de los neurolépticos atípicos, su frecuencia es cada vez menor, ocurriendo en aproximadamente 0.2% de todos los pacientes. El diagnóstico del

SNM se fundamenta en la presencia de un cuadro clínico sugestivo y el antecedente de exposición a bloqueadores de los receptores de dopamina. Las anomalías en las pruebas de laboratorio soportan el diagnóstico pero sufren de limitaciones dadas por su poca especificidad. La CPK (creatina fosfoquinasa) sérica está usualmente elevada, y si lo está en un rango muy alto, se recomienda medir también mioglobinas en orina y función renal para vigilar el riesgo de rabdomiólisis e insuficiencia renal secundaria. Puede encontrarse también, leucocitosis con neutrofilia, elevación de las pruebas hepáticas, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Tratamiento

El tratamiento incluye el retiro inmediato del agente causal, instauración de hidratación endovenosa, corrección de parámetros metabólicos y el uso de medios físicos para bajar la fiebre. Como medidas específicas, se recomienda combatir el bloqueo dopaminérgico con agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina, amantadina, apomorfina) y reducción de la rigidez muscular bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico muscular usando dantroleno sódico. Un tercio o más de los pacientes presentan recaídas con la reintroducción del tratamiento neuroléptico, por lo que se recomienda esperar al menos dos semanas luego de la resolución total de los síntomas para intentar de nuevo el tratamiento neuroléptico.

Síndrome serotoninérgico (SS)

Es una entidad caracterizada por el desarrollo de rigidez grave, disautonomía y alteración en el estado mental luego de la exposición a medicamentos con capacidad de potencializar la neurotransmisión serotoninérgica (cuadro 17-19). A diferencia del SNM, este cuadro se instaura en las primeras horas de iniciado el tratamiento y tal vez puede incluir mioclonías, hiperreflexia y crisis convulsivas. El diagnóstico se fundamenta en el cuadro clínico unido al antecedente de exposición a medicamentos con efecto serotoninérgico. Las pruebas de laboratorio no son de mayor utilidad. La elevación de CPK, transaminasas o leucocitos, y una reducción en el nivel de bicarbonato sérico, pueden ocurrir pero no son datos específicos.

Cuadro 17-19. Medicamentos asociados a parkinsonismo inducido por medicamentos

Grupo farmacológico	Medicamento
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la recaptura de serotonina • Inhibidores del metabolismo de la serotonina • Potencializadores de la liberación de serotonina • Agonistas serotoninérgicos • Potencializadores no específicos de la actividad serotoninérgica 	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS, antidepresivos tricíclicos, dextrometorfano, dexanfetaminas, cocaína, meperidina, opioides (excepto morfina) • Inhibidores de la MAO-B (selegilina), antidepresivos inhibidores de la MAO • L-Triptófano • Sumatriptán, ergotamina, buspirona • Litio, tratamiento electroconvulsivo

Algoritmo para manejo del paciente con movimientos
anormales inducidos por medicamentos
(MAIM)

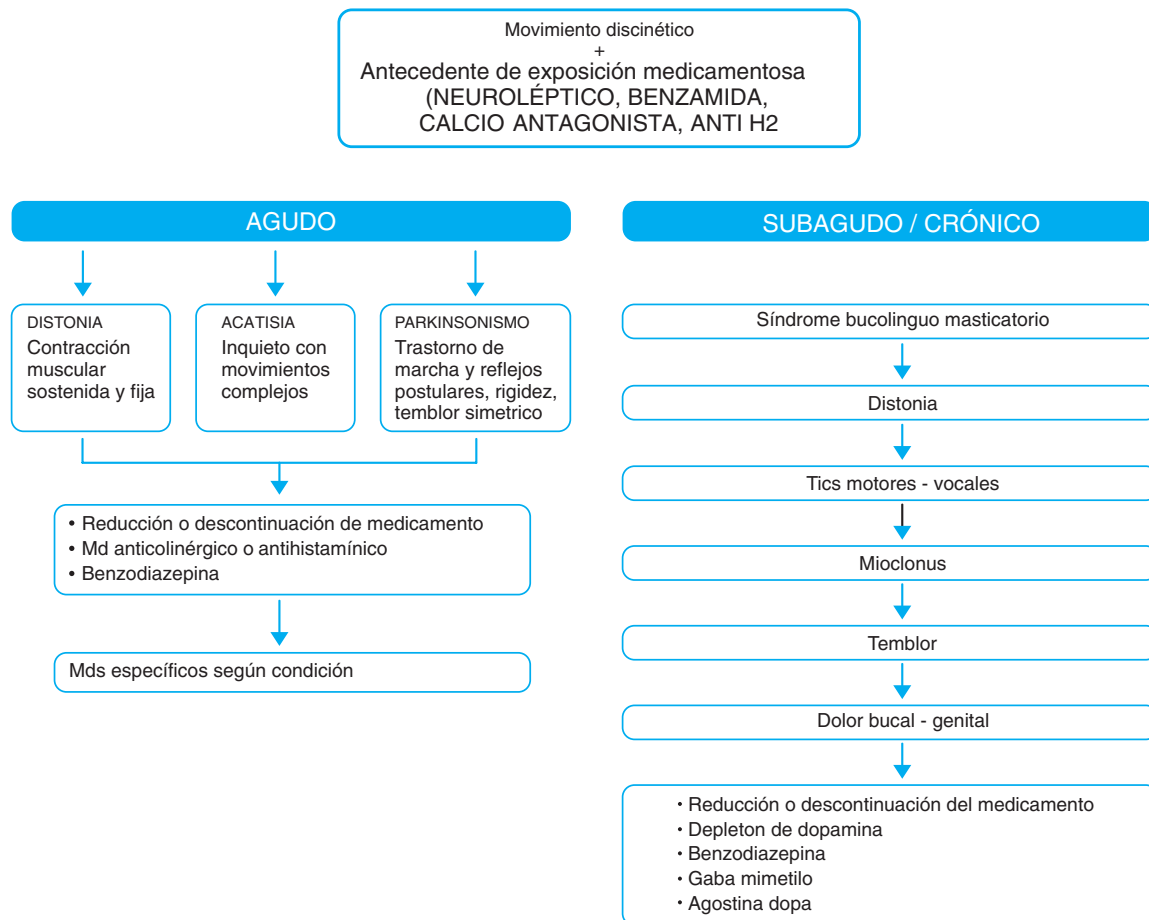


Figura 17-9. Algoritmo para el manejo del paciente con movimientos anormales inducido por medicamentos.

Tratamiento

La mayor parte de los casos pueden ser manejados con la simple discontinuación del agente causal, hidratación endovenosa y vigilancia cardíaca. En casos graves, la administración de ciproheptadina, un antihistamínico y

antagonista serotoninérgico, puede ser beneficiosa. Las benzodiazepinas (p. ej., clonazepam) pueden también ser utilizadas en especial para el control de las mioclonías.

Un algoritmo para el enfoque de los movimientos anormales por medicamentos aparece en la figura 17-9.

REFERENCIAS

- Alfonso H, Daza J *et al.*: Caracterización de las secuencias polimórficas de tripletas CAG y CCG del gen de la enfermedad de Huntington en familias colombianas. *Acta Neurol Colomb* 1996;12:70-75.
- Arango G, Espinosa J: Neuromodulación. En: Morillo LE: *Guía Neurológica 7, Neuro-electrodiagnóstico*. Asociación Colombiana de Neurología 2005:211-220.

- Arango G, Fernández W: Indicaciones actuales para el uso de la toxina botulínica en neurología. En: Manuel G. Uribe Granja (ed): *Guía Neurológica 4*. Asociación Colombiana de Neurología. Exlibris Editores, S.A., 2002.
- Arango G, Fernández W: Manejo Actual de las Disonías: Indicaciones de la toxina botulínica en distonías y otras enfermedades neurológicas. Revisión basada en la evidencia. Asociación Colombiana de Neurología, 2003.

- Badhwar A, Berkovic SF, Dowling JP *et al.*: Action myoclonus-renal failure syndrome: characterization of a unique cerebro-renal disorder. *Brain* 2004;127:2173-2182.
- Bakak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD *et al.*: The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(3):289-294.
- Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D *et al.*: Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Movement Disorders* 1998;13(3):119-125.
- Borg M: Symptomatic myoclonus. *Neurophysiologie Clinique* 2006;36:309-318.
- Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-1120.
- Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F *et al.*: Drug-induced myoclonus: A french pharmacovigilance database study. *Neurophysiologie Clinique* 2006;36:333-336.
- Breit S, Schulz JB, Benavid AL: "Deep Brain Stimulation", *Cell Tissue Res* 2004;318:275-288.
- Brin MF, Koller W: Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov Disor* 1998;13(3):55-63.
- Campbell D: The management of acute dystonic reactions. *Aust Prescriber* 2001;24:19-20.
- Casey DE: Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(9):25-28.
- Caviness JN, Brown P: Myoclonus: Current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3:598-607.
- Caviness JN: Myoclonus. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:679-688.
- Cleeves L, Findley LJ, Marsden CD: Odd tremors. En: Marsden CD, Fahn S: *Movement Disorders* 3. Oxford: Butterworth, 1994: 434-458.
- Deuschl G, Elble RJ: The pathophysiology of Essential tremor. *Neurology* 2000;54(4):14-20.
- Deuschl G, Volkmann J: Tremors: differential diagnosis, pathophysiology, and therapy. En: Jankovic J, Tolosa E: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott, 2002:270-290.
- Deuschl G, Bain P, Brin M *et al.*: Consensus statement of the Movement Disorders Society on tremor. *Mov Disor* 1998;13(3):2-23.
- Elble R: The pathophysiology of tremor. En: Watts RL, Koller WC: *Movement Disorders. Neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill, 1997:405-417.
- Elble RJ: Diagnostic criteria for Essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54(4):2-6.
- Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH: Definition and classification of myoclonus. *Adv Neurol* 1986;43:1-5.
- Fernández W, Lorenzana P: Las distonías. *Acta Neurol Colomb* 1993;9:142-151.
- Fernández W, Arango G: Movimientos Anormales: Tratamiento del temblor esencial. En: Zurek R (ed): *Consensos en Neurología. Guías de Práctica clínica*. Asociación Colombiana de Neurología, 2001:39-56.
- Fernández W, Lees AJ: Temporary deterioration in parkinsonian signs after modest alcohol intake. *Movement Disorders* 1992;7:284-285.
- Fernández W: Enfermedad de Parkinson. En: López J, Cano CA, Gómez JF (eds): *Geriatría*. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria, Bogotá, CIB, 2006:550-555.
- Fernández W: Temblor. En: Micheli F (ed): *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. 2a ed., Buenos Aires: Panamericana, 2006.
- Fernández W: Enfermedades extrapiramidales. En: Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P (eds): *Tratado de Medicina Interna*. 4a ed., Bogotá: Celsius, 2005:821-831.
- Fernández W: Temblor: diagnóstico diferencial y tratamiento. En: Uribe M. (ed): *Guía Neurológica*. 2a ed., Asociación Colombiana de Neurología, 2000:85-92.
- Findley LJ: Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 2000;54(4):8-13.
- Gerber PE, Lynd LD: Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32(6):692-698.
- Gershanik O: Drug induced Dyskinesias. En: Jankovic J, Tolosa E (eds): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 4a ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.
- Gilman S: Clinical features and treatment of cerebellar disorders. En: Watts RL, Koller WC: *Movement Disorders: neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill, 1997:577-585.
- Gimenez-Roldan S: Neuropharmacology and treatment of myoclonus. En: *Parkinson's disease and movement disorders*. Eds. J. Jankovic & E. Tolosa. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1998:467-490, Revisión 2002.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M *et al.*: A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56: 475-480.
- Goetz CG: Tardive Dyskinesia. En: Watts, Koller W: *Disorders of movement*. New York: McGraw-Hill, 1997.
- Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC *et al.*: Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord* 2006;21(14):S259-S283.
- Hirose G: Drug induced parkinsonism: A review. *J Neurol* 2006;253(3):iii22-iii24.
- Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S *et al.*: Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 1996;46:1150-1153.
- Jankovic J, Schwartz K, Clemence W *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate Botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996;11:250-256.
- Jankovic J, Tolosa E: *Parkinson's disease and movement disorders*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:301-310.
- Jankovic J: Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology* 2000;54(4):21-25.
- Jankovic J (ed): Dystonia. En: *Seminars in Clinical Neurology*. World Federation of Neurology, 2005.
- Kipps C, Fung V *et al.*: Movement disorder Emergencies. *Movement Disorders* 2005;20(3):322-334.
- Koller WC, Pahwa R, Busenbark K *et al.*: High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997;42:292-299.
- Koller W, Rueda M: Mechanism of action of dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(6):S11-S14.
- Koller W: Diagnosis and treatment of tremors. *Neurology Clinics* 1984;2:499-513.
- Koller WC, Hristova A, Brin M: Pharmacologic treatment of Essential tremor. *Neurology* 2000;54(4):30-38.
- Kondo T, Otani K, Tokinaga N *et al.*: Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamina antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):45-50.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J *et al.*: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-1990.
- Kurlan R, Hanúll R, Shoulson I: Neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:109.
- Lorenzana P: Movimientos anormales. En: Toro J, Vallejo E, Yepes MS (ed): *Tratado de neurología clínica*. Santa Fe de Bogotá: Lerner, 1994:1021-1081.

- Marsden CD, Fahn S:** *Movement disorders 3*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
- Marsden CD, Hallett M, Fahn S:** The nosology and pathophysiology of myoclonus. En: Marsden CD, Fahn S (ed): *Movement disorders*. London: Butterworths 1982:196-248.
- Marseille Consensus Group. Clasificación de progressive myoclonus epilepsy and related disorders. *Ann Neurol* 1990; 28:113-116.
- Mena MA, de Yebenes JG:** Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(6):759-771.
- Miocinovic S, Noecker AM, Maks CB et al.:** Cicerone: stereotactic neurophysiological recording and deep brain stimulation electrode placement software system. *Acta Neurochir* 2007;97(Pt2):561-567.
- Montagna P, Provini F, Vertrugno R:** Propriospinal myoclonus at sleep onset. *Neurophysiologie Clinique* 2006;36:351-355.
- Obeso JA:** Therapy of myoclonus. *Clinical Neuroscience* 1996;3:253-257.
- Ondo W, Hunter C, Dat Vuong K et al.:** Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled Trial. *Mov Disor* 2000;5:678-682.
- Ondo WG, Jankovic J, Stacy MA et al.:** Topiramate in essential tremor: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2004;62(7): S5.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP et al.:** Double-blind controlled trial of Gabapentin in essential tremor. *Mov Disor* 1998;13:465-467.
- Pahwa R, Lyons K, Koller WC:** Surgical treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54(4):39-44.
- Rathbone J, Soares-Weiser K:** Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 oct 18;(4):CD003727.
- Remington G:** Tardive dyskinesia: eliminated, forgotten, or overshadowed?. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(2):131-137.
- Rosebush PI, Mazurek MF:** Neurologic side effects in neuroleptic-native patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology* 1999;52(4):782-785.
- Schuurman PR, Bosch A, Bossuyt PM et al.:** A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *NEJM* 2000;342:461-468.
- Shibasaki H:** Electrophysiologic studies of myoclonus. *AAEE minimonograph # 30. Muscle Nerve* 2000;23: 321-335.
- Shibasaki H:** Myoclonus and startle syndromes. En: Jankovic J, Tolosa E: *Parkinson's disease and movement disorders*. 4th ed, Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2002: 291-300.
- Soares-Wiser K, Fernandez HH:** Tardive dyskinesia. *Semin Neurol* 2007;27(2):159-169.
- Speelman JD, Schuurman PR, de Bie RM et al.:** Thalamic surgery and tremor. *Mov Disord* 1998;13(3):103-106.
- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN:** Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):870-876.
- Tarsy D, Simon DK:** Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818-829.
- Vergara I, Lorenzana P, Saavedra M:** Parálisis supranuclear progresiva. *Acta Neurol Colomb* 1991;7:117-128.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al.:** Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-467.
- Volkman J:** Deep Brain Stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21(1):6-17.
- Voon V, Kubu C, Krack P et al.:** Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006;21(14): S305-S326.
- Walker FO:** Huntington's disease. *Lancet* 2007;369: 218-228.
- Wasilewski PG, Burns JM, Koller WC:** Pharmacologic treatment of Tremor. *Mov Disor* 1998;13(3):90-100.

Camilo E. Fadul, León Darío Ortiz

INTRODUCCIÓN

La neurooncología es la disciplina médica que trata sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con neoplasias primarias que afectan el sistema nervioso y las complicaciones neurológicas asociadas al cáncer sistémico. El neurólogo debe estar familiarizado con la neurooncología por varias razones. Al aumentar la expectativa de vida se incrementa la incidencia de algunos tipos de cáncer, como los tumores cerebrales, que aparecen con mayor frecuencia en la tercera edad. Entidades que en el pasado eran de rara ocurrencia, como el linfoma primario del sistema nervioso central, se diagnostican hoy día con más frecuencia (Corn *et al.*, 1997). Aún más, en la edad pediátrica los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) se consideran como el tumor sólido más frecuente y son la segunda causa de cáncer en niños (Kline *et al.*, 2003).

A medida que el cáncer sistémico se diagnostica con más frecuencia y que se dispone de tratamientos más eficaces que prolongan la supervivencia, es más probable que ocurra una complicación neurológica. De manera interesante, algunos pacientes con cáncer que tienen una respuesta completa al tratamiento sistémico, recurren en el sistema nervioso debido a la mala penetración del medicamento al mismo; por ejemplo, en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor erb-2-neu a quienes se les suministra el anticuerpo monoclonal trastuzumab, con poca penetrabilidad al SNC, el cerebro es un sitio frecuente de recurrencia (Yau *et al.*, 2006). Una historia clínica completa y un buen examen neurológico permiten el diagnóstico acertado de la mayor parte de la patología neurooncológica (Clouston *et al.*, 1992). Aunque las imágenes por resonancia magnética (IRM) permiten la localización de la lesión, en la mayor parte de los casos se necesitan estudios de anatomía patológica para obtener un diagnóstico definitivo. Los avances en el manejo de pacientes con problemas neurooncológicos le brindan al neurólogo la oportunidad de dejar de ser tan solo un espectador en el cuidado de estos pacientes.

Además de lo anterior, la cirugía oncológica, la radioterapia, la quimioterapia y algunos medicamentos utili-

zados para el cuidado paliativo son causantes de síndromes neurológicos que afectan tanto al SNC como al sistema nervioso periférico. Nuevas formas de tratamiento han dado lugar a la descripción de cuadros clínicos con compromiso neurológico que es necesario identificar para distinguirlos de complicaciones metastásicas y disminuir la morbilidad, al igual que limitar el uso de estudios paraclínicos innecesarios. Por ejemplo, la neuropatía es la principal toxicidad que limita altas dosis de oxaliplatino, un nuevo agente quimioterapéutico utilizado, entre otros, para el tratamiento del cáncer de colon. Aunque existe un nihilismo terapéutico con respecto al paciente con cáncer y compromiso del sistema nervioso, debe tenerse en cuenta que con un diagnóstico y tratamiento adecuados la supervivencia y la calidad de vida de muchos de estos pacientes pueden mejorar de manera significativa. A pesar que la mayor parte son enfermedades sin curación, requieren de un mayor cuidado médico que es proporcionado por un grupo interdisciplinario conformado por el médico general, el neurólogo, el neurorradiólogo, el neurocirujano, el neuropatólogo, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo clínico, entre otros. La neurooncología es una de las ramas de la neurología con mayor potencial para la investigación, ya que existen numerosos adelantos en el entendimiento de la biología tumoral al igual que del sistema nervioso, que proporcionan las bases para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento. La eficacia y toxicidad de algunas de estas modalidades terapéuticas se ha podido estudiar en estudios clínicos controlados, permitiendo un uso más racional y basado en la evidencia.

En este capítulo se describen las características clínicas, patológicas y radiológicas de las enfermedades neurooncológicas que con mayor frecuencia se encuentran en la práctica neurológica. En la primera parte se revisan los tumores primarios intracraneales, incluyendo inicialmente conceptos generales sobre la clasificación, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, comprobación paraclínica y enfoque terapéutico. Luego se revisan la patología, factores pronósticos y tratamiento de los tumores primarios de mayor interés para el neurólogo. En la segunda parte del capítulo, se incluye el estudio de las

complicaciones neurológicas asociadas al cáncer primario que no está localizado en el sistema nervioso y que se dividen en metastásicas y no metastásicas. El diagnóstico del problema neurooncológico puede ser difícil y el enfoque se debe basar en la determinación de si se trata de una complicación metastásica, o si por el contrario es una entidad neurológica no metastásica pero relacionada con la neoplasia, o si es un cuadro neurológico sin relación con el tumor. Además de lo anterior, se describen también los resultados de estudios clínicos controlados para proporcionar recomendaciones terapéuticas.

TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS

Clasificación

En el cuadro 18-1 se presentan los tumores intracraneales primarios que se tratan en este capítulo. El término "tumor cerebral" incluye neoplasias intracraneales que se derivan tanto de estructuras del sistema nervioso como del tejido extraneural (meninges, hipófisis, entre otros). Aunque existen múltiples clasificaciones, la más aceptada es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se actualiza en forma periódica. Esta clasificación está basada en las características histológicas del tumor de acuerdo al tipo de célula, el número de mitosis, y la presencia de neovascularización y necrosis. Fuera de las coloraciones de hematoxilina-eosina, hoy día se utilizan la inmunohistoquímica, la biología molecular y el análisis de proteínas para determinar en forma más objetiva las características que permitan hacer un manejo más específico y establecer una correlación pronóstica lo más certera posible.

De acuerdo con la célula de origen, las neoplasias intracraneales se dividen en tumores derivados del neuroepitelio, tumores derivados de las meninges, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores derivados de células embrionarias y tumores de la región selar. El neuroepitelio se compone de la glía, las neuronas, las células de la pineal y remanentes embrionarios. La glía

incluye los astrocitos, los oligodendrocitos y las células endimarias; por tanto, tumores con esta apariencia histológica se conocen como gliomas. Cuando las células que componen el tumor tienen características de astrocitos se le da el nombre de astrocitoma. Según la OMS se clasifican del grado I a IV, pero realmente existen dos familias; los de grado I son tumores que se caracterizan por poca variabilidad histológica y localizados sin invadir el tejido cerebral adyacente, permitiendo una resección quirúrgica completa. Los astrocitomas II, III (astrocitoma anaplásico) y IV (glioblastoma multiforme) se caracterizan por ser tumores infiltrantes y difusos sin bordes entre el tejido maligno y el normal (cuadro 18-2). Cuando el tumor evoluciona de un astrocitoma de bajo grado (II o astrocitoma difuso infiltrante) a un grado III (astrocitoma anaplásico), a un grado IV (glioblastoma multiforme), o ambos, se conoce como secundario. Tumores con células que tienen apariencia de oligodendrocitos se clasifican en bien diferenciados y anaplásicos de acuerdo a las características histológicas. Se pueden encontrar tumores que se conocen como mixtos al observarse células de la línea de los astrocitos y los oligodendrocitos; estos tumores también se dividen en bien diferenciados (oligoastrocitoma) o mal diferenciados (oligoastrocitoma anaplásico). Hay tumores que se originan de células primogénitas antes de que ocurra la división glial y neuronal dando origen a lesiones como el gangliocitoma, el tumor neuroepitelial disembrionario y el neurocitoma central, entre otros. Se originan en remanentes de células embrionarias el endimoblastoma, el meduloblastoma, el tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) supratentorial y el tumor teratoide-rabdoide atípico. El nervio periférico puede dar origen al schwannoma (neurinoma), neurofibroma (que puede ser plexiforme) y a tumores malignos de las envolturas.

Los meningiomas, tumores intracraneales que son de origen mesenquimal y extraneural, se clasifican de acuerdo a las características histológicas en grado I (meningioma), grado II (meningioma atípico) y grado III (meningioma anaplásico o maligno) (cuadro 18-3). Perteneciendo a este mismo grupo mesenquimal pero ya no meningoepitelial se encuentran el condroma, el condrosarcoma, el hemangiopericitoma y el hemangioblastoma. Las neoplasias derivadas del tejido hematopoyético son el linfoma primario del SNC, el plasmocitoma y el sarcoma granulocítico o cloroma. Los tumores intracraneales se pueden originar de remanentes de células germinales, especialmente a nivel de la línea media, en la región de la pineal, en el área supraselar y en ocasiones en el tálamo. De acuerdo a la apariencia celular se clasifican como germinoma puro, tumores de células germinales no germinomatosos y tumores mixtos. De la región selar se originan el craneofaringioma y los adenomas de hipófisis que pueden ser no secretores o cromóforos y granulares.

Epidemiología de los tumores primarios del SNC

Aunque los datos estadísticos son limitados, la incidencia de tumores cerebrales ajustada a la población mundial se

Cuadro 18-1. Tumores primarios intracraneales que se estudian en este capítulo

Tumores primarios intracraneales	
Gliomas de bajo grado de malignidad	Astrocitoma pilocítico (OMS grado I) Astrocitoma infiltrativo (OMS grado II) Oligodendroglioma y oligoastrocitoma (OMS grado II)
Gliomas de alto grado de malignidad	Oligodendroglioma y oligoastrocitoma anaplásicos (OMS grado III) Astrocitoma anaplásico (OMS grado III) Glioblastoma multiforme (OMS grado IV)
Meningiomas	Meningioma Meningioma atípico Meningioma anaplásico
Linfoma primario del sistema nervioso central	
Meduloblastoma	

Cuadro 18-2. Clasificación de los astrocitomas

Tipo	Aspecto	Grado (OMS)	Promedio de supervivencia (meses)
Astrocitoma pilocítico	Localizado	I	No se aplica
Astrocitoma de bajo grado	Infiltrativo	II	60
Astrocitoma anaplásico	Infiltrativo	III	24
Glioblastoma multiforme	Infiltrativo	IV	12

calcula en 3.6 por 100 000 personas/año para varones y 2.5 por 100 000 personas/año para mujeres (CBTRUS. 2005 Annual Report. Publicado por el *Central Brain Tumor Registry of the United States*, 2005). La incidencia es mucho mayor en países desarrollados y tal vez asociada a una mayor expectativa de vida. En EUA se estima que la incidencia de los tumores intracraneales es de 14.1 por 100 000 personas/año (6.8 por 100 000 personas/año para tumores benignos y 7.3 por 100 000 personas/año para tumores malignos), la prevalencia es alrededor de 130 por 100 000 personas/año y esta patología representa cerca de 1.34% de todos los tipos de cáncer. Los tumores del sistema nervioso central son los tumores sólidos de mayor prevalencia en niños; sin embargo, la mayor parte de los tumores intracraneales ocurren en adultos mayores de 45 años.

Algunos tipos de tumores se presentan especialmente en niños, como los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, el meduloblastoma y el astrocitoma pilocítico juvenil. El glioblastoma y los meningiomas son raros en menores de 15 años de edad y su incidencia se incrementa de manera significativa en mayores de 45 años. La incidencia de los tumores primarios de la médula espinal es casi de 15% de la de todos los tumores que se originan en el SNC, predominando los meningiomas y los schwannomas, seguidos por los gliomas (especialmente el ependimoma) y tumores más raros como el lipoma, el quiste dermoide y el hemangioblastoma. Finalmente, se encuentran las metástasis al SNC del cáncer sistémico, en una relación con los primarios de 10:1 y cuya incidencia depende en parte de la frecuencia con la que se presenta el primario (pulmón, mama) desempeñando cierta función "el terreno abonado" para aquellos tumores que tienen orígenes comunes en el neuroectodermo como el melanoma y el cáncer de células no pequeñas de pulmón.

Etiología y patogénesis

Los tumores cerebrales, como cualquier otro tipo de cáncer, se consideran una enfermedad genética. Se postula

que en individuos con cierta susceptibilidad genética coinciden ciertas noxas ambientales que causan un daño acumulativo del DNA, que a su vez se refleja en alteraciones en la transcripción y en la producción de proteínas. A su vez, estas anomalías se traducen en las características neoplásicas de la célula tumoral incluyendo mitosis, proliferación sin control, migración, y pérdida de la capacidad de apoptosis, entre otras. Aunque se ha especulado sobre las posibles causas ambientales, incluyendo ondas electromagnéticas, sustancias químicas y radón, hasta el momento no se ha podido elucidar una asociación etiológica. La radiación al cráneo, la supresión del sistema inmunitario, en los casos de linfoma, y algunos síndromes hereditarios, son las únicas asociaciones reconocidas con el desarrollo de tumores intracraneales (Wrensch *et al.*, 2002).

La célula de la cual se origina la neoplasia es motivo de controversia. Aunque clásicamente se había considerado que la célula tumoral se derivaba de una que ya estaba completamente diferenciada, por ejemplo el astrocito, hoy día existe evidencia experimental que implica en su génesis a las células primitivas o madre. Estas células dan origen a cualquiera de las líneas de la glía (pluripotenciales), tienen la posibilidad de autorregenerarse y se encuentran en múltiples sitios del SNC, especialmente en la zona subependimaria de los ventrículos laterales (Sanai *et al.*, 2005). Si en una de estas células "madre" ocurre una alteración cromosómica que más adelante se suma a mayores daños cromosómicos, se selecciona un "clon" de células con características que le permiten sobrevivir y replicarse en un "huésped" que trata de controlar su crecimiento. Estas alteraciones cromosómicas se traducen en la pérdida de proteínas supresoras del crecimiento tumoral y en la activación de protooncogenes utilizados en condiciones normales para la replicación normal.

El glioblastoma multiforme sirve como modelo para explicar los cambios cromosómicos y sus implicaciones en el manejo y pronóstico de esta neoplasia. De acuerdo tanto a características genotípicas como fenotípicas, el glioblastoma se puede llamar primario (*de novo*) o secundario. El primario es el más frecuente (95% de los casos), ocurre en personas de la tercera edad (edad media 62 años) y predomina en varones (2 varones:1 mujer). Las anomalías genotípicas incluyen la pérdida de la heterogeneidad (PHG) del brazo largo del cromosoma 10 (10q) en 70%, la amplificación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 36%, una delección de P16^{INK4a} en 31%, una mutación en el TP53 en 28% y una mutación en el TNEP en 21% de los pacientes.

Cuadro 18-3. Clasificación de los meningiomas

Tipo	Grado (OMS)	Frecuencia
Meningioma	I	80 a 85%
Meningioma atípico	II	15 a 19%
Meningioma anaplásico	III	1 a 2%

El glioblastoma secundario es raro (5% de los casos), ocurre en personas más jóvenes (en promedio a los 45 años) y predomina en el sexo femenino (1 varón:2 mujeres). Se llama secundario porque al inicio tiene características de un astrocitoma de bajo grado, en el que se encuentra una mutación en el TP53 (69%) y sobreexpresión del ligando y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Al virar al grado III se agregan mutaciones del TP53 y mayor sobreexpresión del PDGFR. Finalmente, al convertirse en grado IV se encuentra PHG 10q en 63%, amplificación del EGFR en 8%, delección de P16^{INK4a} en 19%, mutación de TP53 en 65%, mutación de TNEP en 4% de los casos y mayor sobreexpresión del PDGFR, siendo esta última característica la de mayor connotación en la génesis de estos tumores.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los tumores intracraniales varían de acuerdo a su localización, ritmo de crecimiento y asociación con edema. En ocasiones, las neoplasias intracraniales de crecimiento lento que no causan síntomas o signos neurológicos, son halladas incidentalmente cuando se realizan estudios de imágenes por otros motivos. En la mayor parte de los casos existen síntomas y signos neurológicos que conducen a un diagnóstico sindromático. El curso puede ser súbito, como en el caso de una convulsión, o subagudo como resultado de crecimiento rápido como en el glioma de alto grado, o crónico. Las características clínicas se pueden dividir de acuerdo a la localización de la lesión en un área específica del sistema nervioso o si son difusas sin poder localizar la lesión clínicamente (cuadro 18-4). Por tanto, se pueden encontrar en estos pacientes síntomas y signos difusos o focales. Por ejemplo, son difusos los debidos al síndrome de hipertensión intracraneal como las alteraciones del estado o contenido de la conciencia, la cefalea y el vómito no precedido de náuseas. Los focales pueden ser verdaderos o "falsos", en lo que se refiere a que permiten al médico identificar donde se encuentra la lesión en el caso de los primeros, o dan una idea errónea de ésta en el caso de los segundos. Al obtener los antecedentes y realizar la exploración física se interpretan los datos en síndromes neurológicos que se pueden clasificar de acuerdo al mecanismo por medio del cual la lesión neoplásica causa la sintomatología; así, el trastorno neurológico puede ser causado por compresión de estructuras nerviosas, aumento de la presión intracraneal (incluyendo hidrocefalia) e irritación cortical.

Trastorno neurológico difuso por compresión de estructuras del sistema nervioso

Dentro de las manifestaciones difusas que no localizan, están las alteraciones del estado (somnia, confusión, estupor o coma) o del contenido (alteraciones de la concentración, la memoria, el afecto, la personalidad, la iniciativa, el razonamiento abstracto, entre otros) de la conciencia. Los cambios en la personalidad pueden ser leves y atribuidos a otras causas, como depresión, resultando en una demora en el diagnóstico. Por lo general, las lesiones pueden tener cualquier localización y las alteraciones en el estado de conciencia son secundarias al aumento de la presión intracraneal. El paciente no está conciente de los cambios de personalidad, y se puede quejar tan solo de cansancio y apatía.

Trastorno neurológico focal por compresión de estructuras del sistema nervioso

Los signos y síntomas focales pueden ayudar al médico en la localización de la lesión (el tan utilizado esquema de diagnóstico sindromático que lleva al diagnóstico topográfico). Las lesiones en la porción orbital del lóbulo frontal causan desinhibición, irritabilidad y alteración del juicio, mientras que el compromiso de la porción dorsolateral del lóbulo frontal se asocia a apatía y alteración de la capacidad de planeación (funciones ejecutivas). El compromiso de la porción dorsal del mismo lóbulo produce pérdida de la iniciativa, hemiparesia contralateral, convulsiones focales motoras, afasia motora (usualmente en lesiones izquierdas) y alteraciones para la marcha. Se debe sospechar una lesión del lóbulo temporal si se encuentran crisis focales simples con percepciones olfatorias, gustativas, de *déjà vu* y placenteras. Otras manifestaciones debidas al crecimiento de una neoplasia en esta localización son crisis parciales complejas, usualmente cursivas, alteración en la memoria de fijación, cuadrantonopsia superior, vértigo, *tinnitus*, afasia por compresión, hiperreligiosidad, hipergrafia e hipersexualidad. Las lesiones que afectan el lóbulo parietal pueden originar cuadros positivos (convulsiones) o negativos, de déficit motor o sensitivo. La paresia puede ser faciobraquial, crural o combinada, y la sensibilidad usualmente alterada es la cortical (estereognosia, grafiestesia, barestesia, entre otras). También se pueden presentar afasia (si se compromete el hemisferio dominante), negligencia contralateral o anosognosia (hemisferio no dominante), defecto visual homónimo, agnosia, apraxia y pérdida en la habilidad espacial. Las lesiones occipitales pueden manifestarse por crisis parciales simples visuales, hemianopsia homónima contralateral, prosopagnosia (imposibilidad para distinguir rostros) o el síndrome de Balint con desorientación visual, ataxia óptica y apraxia ocular.

Hay otros síndromes focales que son menos frecuentes pero sugieren la localización de la lesión neoplásica. El compromiso del tálamo puede manifestarse por dolor contralateral, movimientos anormales, afasia mixta severa (si es en el hemisferio dominante), déficit cognitivos y trastornos visuales. Se debe sospechar una lesión de la pineal si se encuentra el síndrome de Parinaud con limitación en la supravversión e infravversión ocular, dificultad

Cuadro 18-4. Manifestaciones clínicas (síntomas y signos) de los tumores intracraniales

Tipo	Ejemplo
Trastorno neurológico difuso	Cambios de personalidad
Trastorno neurológico focal	Hemiparesia
Irritación cortical	Convulsión
Hipertensión intracraneal	Cefalea

pupilar con la luz y la acomodación, inestabilidad pupilar y nistagmo de retracción-convergencia. Los tumores del tallo (usualmente gliomas) producen compromiso de vías largas y pares craneales, alteraciones disautonómicas y en ocasiones hidrocefalia. Los tumores de localización cerebelosa, como el meduloblastoma, se presentan con cefalea en la región occipital o frontal por hipertensión intracraneal, ataxia troncular en lesiones vermianas o apendicular en las hemisféricas, nistagmo, hipotonía y reflejos pendulares.

Manifestaciones debidas a irritación cortical

Se pueden presentar convulsiones como parte de la presentación clínica inicial hasta en 33% de los pacientes, ocurriendo hasta en 70% durante el curso de la enfermedad. Las convulsiones tienen inicio focal que generaliza en la mayor parte de ellas. Son más frecuentes en tumores de crecimiento lento como el oligodendroglioma y el astrocitoma de bajo grado (Lynam *et al.*, 2007). Se pueden presentar en gliomas de alto grado y se tiene el concepto de que es un signo de buen pronóstico, quizá porque permite un diagnóstico más temprano.

Hipertensión intracraneal

Haciendo referencia a los signos y síntomas no focales, el síndrome de hipertensión intracraneal es con frecuencia la primera manifestación de un tumor cerebral. El síndrome puede ser secundario al efecto compresivo, ya sea por el tamaño del tumor o el edema circundante, por el edema o por la obstrucción de la circulación normal del líquido cefalorraquídeo, causando hidrocefalia. El dolor de cabeza se presenta como parte de los síntomas iniciales en 30% de los pacientes, pero con el transcurso de la enfermedad este síntoma aqueja hasta 70% de los casos de acuerdo a la rapidez con que el tumor crece. Los pacientes sufren de cefalea de reciente aparición, que tiene inicio focal pero rápidamente se generaliza, es de tipo peso, progresivo, más grave en la madrugada, aumenta con los movimientos y la maniobra de Valsalva (gravativo) y no cede a analgésicos comunes. Sin embargo, estudios retrospectivos han revelado que en la mayoría de pacientes con tumores cerebrales y cefalea, ésta no tiene las características que clásicamente se relacionan con hipertensión intracraneal (Forsyth *et al.*, 1993; Suwanwela *et al.*, 1994; Schankin *et al.*, 2007). Además de la cefalea, el paciente puede experimentar vómito que no se acompaña de náuseas, descrito como "en proyectil", puede describir la presencia de *tinnitus* y oscurecimientos (pérdida momentánea de la visión, por lo general bilateral), que se han atribuido al aumento de la presión del LCR en el receso meníngeo que recubre el nervio óptico hasta su entrada al globo ocular. Los hallazgos en la exploración física pueden revelar papiledema en 35% de los pacientes, especialmente en aquellos con lesiones de la fosa posterior. Si el papiledema es prolongado conduce a atrofia óptica y amaurosis. La hipertensión intracraneal también puede ocasionar signos y síntomas debidos a la compresión a distancia de estructuras no involucradas directa-

mente por el tumor lo que da una falsa localización de la lesión. La hernia del lóbulo temporal a través de la hoz del cerebro (hernia subfalcina) con compromiso de la arteria cerebral anterior contralateral, puede originar una parésia crural ipsolateral a la lesión. La hernia del hipocampo a través del tentorio comprime el III par craneal ipsolateral y el pedúnculo cerebral contralateral, lo que produce hemiparesia ipsolateral a la lesión. Si la hernia transtentorial evoluciona ocasiona un deterioro en las funciones del tallo en sentido rostro-caudal que termina en paro cardiorrespiratorio.

Métodos diagnósticos

Una vez que las manifestaciones y datos clínicos sugieren la posibilidad de una lesión tumoral, la presencia y localización de la neoplasia se debe corroborar por medio de estudios diagnósticos que incluyen la tomografía axial computarizada (TAC) y los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM). En general, la TAC se usa como una herramienta de tamizaje que muestra el edema, el sangrado, las calcificaciones, la hidrocefalia y la grasa pero tiene poca resolución, especialmente en las lesiones de la fosa posterior. La aplicación del medio de contraste es necesaria cuando se sospecha un tumor, pero su administración está limitada en los pacientes que tienen alterada su función renal. Las IRM tienen tal vez una mejor sensibilidad y resolución para la evaluación de neoplasias intracraneales. Este estudio está contraindicado en los pacientes con marcapasos o con implantes de metal, y recientemente se ha llamado la atención del cuidado que se debe tener a la aplicación del contraste (gadolinio) en los pacientes con compromiso de la función renal.

No obstante lo anterior, las IRM no permiten hacer el diagnóstico definitivo, y se requiere de corroboración patológica en la mayor parte de los casos. En pacientes con antecedentes de cáncer en que se sospecha metástasis cerebral, menos de 10% tienen un tumor primario intracraneal en el estudio patológico (Patchell *et al.*, 1990). En general, no hay captación del gadolinio en los gliomas de bajo grado, excepto en el astrocitoma pilocítico juvenil mientras que los gliomas malignos captan el contraste en la periferia con un centro hipointenso. La especificidad de las IRM es de 85 a 100% y el diagnóstico diferencial incluye infección y placas de esclerosis múltiple (Julia-Sape *et al.*, 2006). Las imágenes de difusión pueden ser útiles cuando se sospecha un absceso (Chang *et al.*, 2002; Nadal Desbarats *et al.*, 2003) (figura 18-1).

Las IRM funcionales permiten la evaluación preoperatoria de áreas elocuentes como el área motora o del lenguaje para planear la resección quirúrgica. La espectroscopia permite hacer una aproximación al posible grado de los gliomas y diferenciar el linfoma primario de toxoplasmosis o la radionecrosis de tumor, pero su especificidad está limitada por la selección de la "región de interés" y la contaminación en la interpretación que pueden dar los senos paranasales, el cráneo, el cuero cabelludo y los ventrículos.

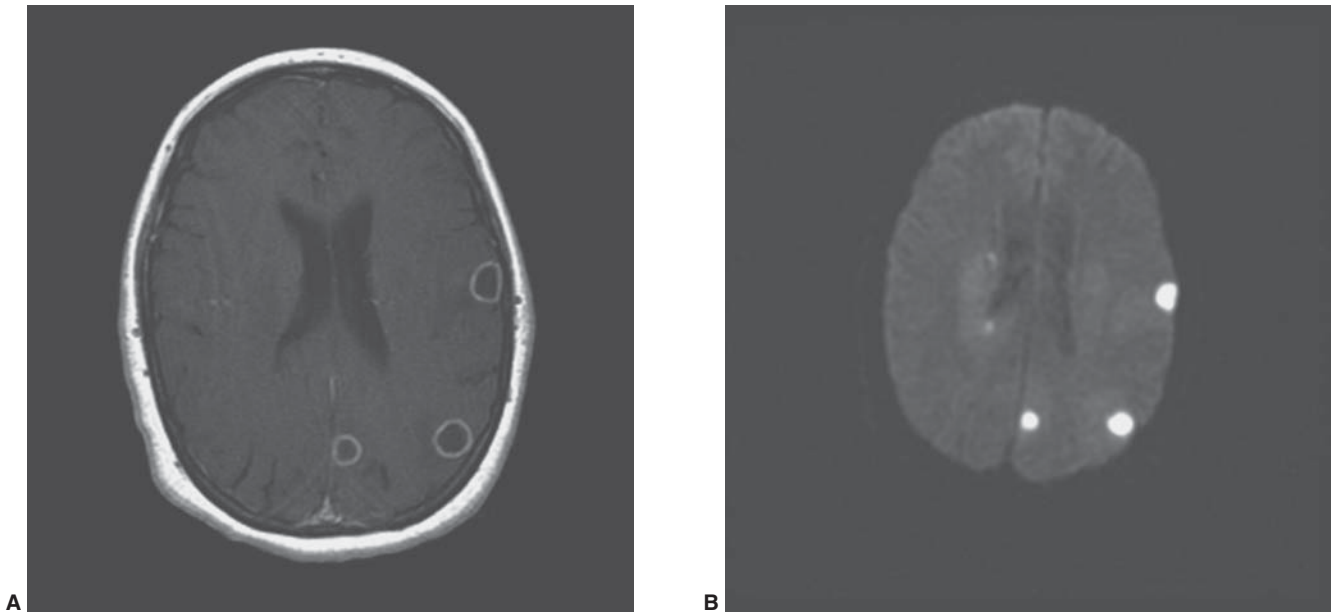


Figura 18-1. Imágenes por resonancia magnética (IRM) en una paciente con antecedentes de cáncer de mama quien consultó por cefalea y hemiparesia izquierda. **A)** Imágenes en T1 que muestran múltiples lesiones cerebrales que toman el medio de contraste en la periferia. **B)** Imágenes por difusión que muestran restricción en el área afectada. Una de las lesiones fue resecada y se confirmó el diagnóstico de abscesos cerebrales.

GLIOMAS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Astrocitoma pilocítico (OMS grado I)

Epidemiología

El astrocitoma pilocítico constituye 5% de los gliomas de bajo grado de malignidad (Burkhard *et al.*, 2003). Aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes, localizándose usualmente en el cerebelo, puede aparecer en la edad adulta y localizarse en los hemisferios cerebrales (Bell *et al.*, 2004). Clínicamente estos tumores se pueden presentar con un síndrome cerebeloso que con frecuencia está acompañado por hipertensión intracraneal. En los estudios radiográficos se manifiesta como un nódulo que toma el medio paramagnético y que se encuentra localizado en el interior de un quiste (figura 18-2). En algunas ocasiones estas lesiones pueden presentar calcificaciones en su interior.

Patología

Este astrocitoma es una neoplasia a menudo quística, formada por áreas compactas que alternan con zonas menos densas, compuesta por astrocitos, fibras de Rosenthal (formaciones eosinófilas) y cuerpos granulares eosinofílicos (figura 18-3). En los estudios de anatomía microscópica se observa además la presencia de astrocitos bipolares elongados (el aspecto pilocítico) intercalados con áreas microquísticas. Otras regiones donde es posible observar estas lesiones, además del cerebelo y los hemisferios cerebrales, son el nervio y el quiasma óptico, el hipotálamo y la región del tercer ventrículo.

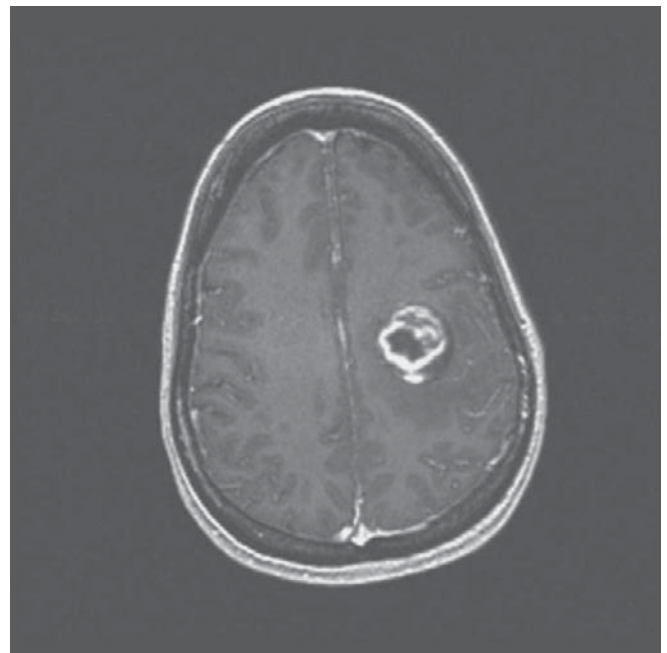


Figura 18-2. Astrocitoma pilocítico. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica en T1 con gadolinio que muestra el aspecto quístico de un astrocitoma pilocítico de localización supratentorial.

Tratamiento

Cuando el astrocitoma pilocítico puede ser resecado en su totalidad, aproximadamente 90 a 95% de los pacien-

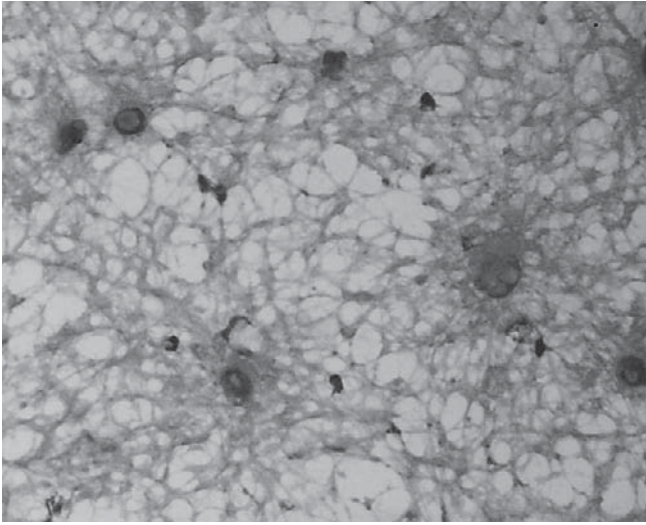


Figura 18-3. Astrocitoma pilocítico. Tumor con astrocitos pilocíticos, áreas microquísticas y fibras de Rosenthal.

tes se mantiene sin recurrencias. Sin embargo, incluso aquellos casos en los cuales la resección quirúrgica es parcial pueden permanecer sin recurrencias por largos periodos. Cuando ocurre en adultos, se considera que es de mayor importancia la resección radical para disminuir el riesgo de recurrencia (Stuer *et al.*, 2007). El papel de la radioterapia en el tratamiento de estos pacientes no se ha precisado. En ocasiones se utiliza después de una resección parcial y en otros en el momento de recidiva. Al igual que con la radioterapia, las indicaciones de quimioterapia en estos casos no se han establecido.

Astrocitoma infiltrativo (OMS grado II)

Epidemiología

Los astrocitomas infiltrativos de bajo grado de malignidad (grado II) representan entre 8 y 10% de los tumores cerebrales primarios en los adultos y 33% de todos los astrocitomas. Aproximadamente en 50% de los casos estas lesiones pueden evolucionar a grados más altos de malignidad, en especial, el glioblastoma multiforme. Las lesiones son de localización hemisférica y con frecuencia las convulsiones son la manifestación clínica inicial. En los estudios de TAC, la mayor parte de estas lesiones son hipodensas y no toman el medio de contraste. En los estudios de IRM resonancia magnética estas lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 (figura 18-4).

Patología

Los astrocitomas de bajo grado se caracterizan por la presencia de hiper celularidad y atipia sin mitosis, cambios proliferativos vasculares y necrosis (figura 18-5). En ocasiones es difícil diferenciarlos de simple gliosis. Cerca de 15% de los casos tienen microcalcificaciones. La identificación de la proteína ácida glial fibrilar (GFAP) es una técnica utilizada para el diagnóstico inmunopatológico de estos tumores. En ocasiones se observa además del aspecto característico del astrocitoma un componente de oligodendroglioma (mixto), el cual se describe más adelante.

Pronóstico

La edad es el factor más importante en el pronóstico, siendo mejor en pacientes jóvenes. La supervivencia es también mejor en pacientes con un intervalo prolongado entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, crisis con-

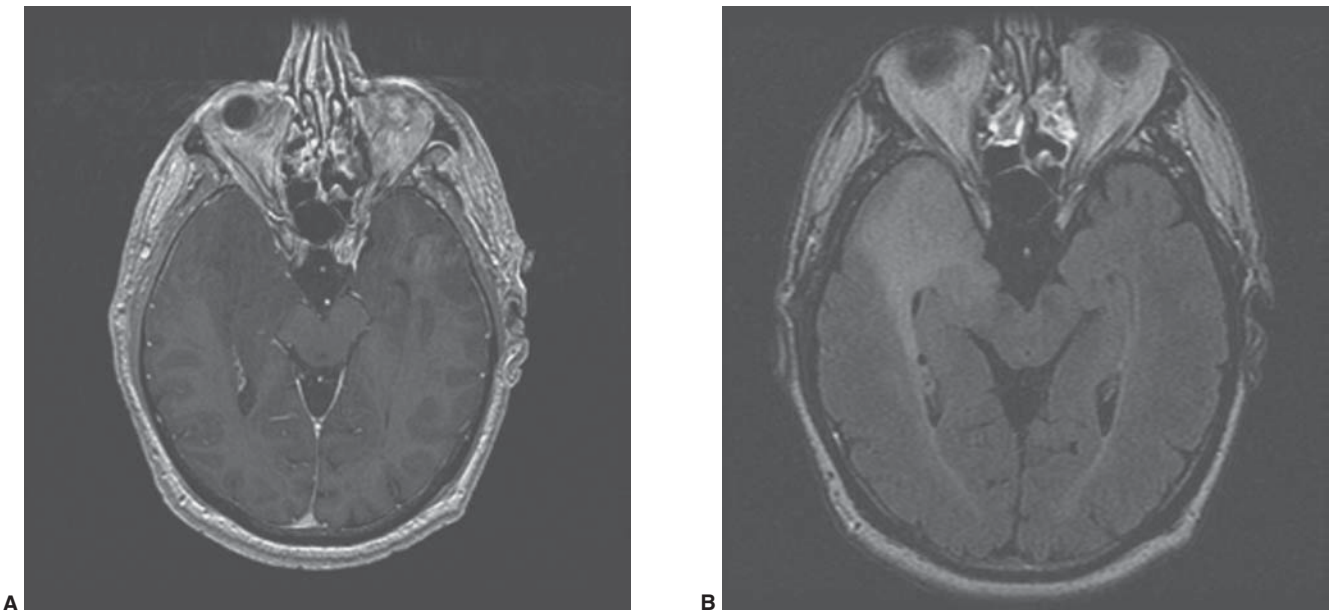


Figura 18-4. Astrocitoma de bajo grado (grado II). **A)** Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 que muestran una masa hipointensa en la región temporal derecha que no toma el gadolinio. **B)** Imagen de FLAIR que muestra la extensión de la masa tumoral.

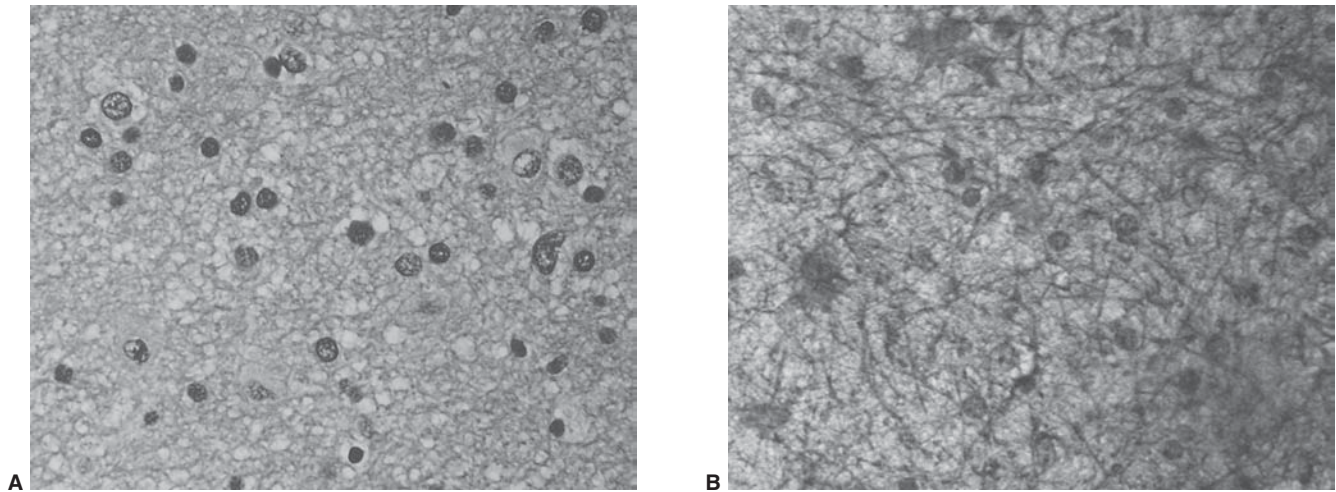


Figura 18-5. Astrocitoma de bajo grado (grado II). **A)** Hiper celularidad que se puede confundir con gliosis. Nótese que las células tienen características neoplásicas. **B)** Células tumorales positivas para GFAP.

vulsivas como manifestación inicial y un buen estado funcional después de la cirugía. El volumen de la anomalía en las IRM se ha considerado como otro factor pronóstico de importancia (Mariani *et al.*, 2004).

Tratamiento

El tratamiento de elección para los pacientes con este tipo de astrocitomas no se ha establecido, y varía desde un seguimiento neurológico cuidadoso (en lesiones pequeñas) hasta tratamiento quirúrgico seguido por radiación. La cirugía está indicada en casos en los que la lesión es accesible sin ocasionar importante morbilidad. El valor de la radioterapia en estos casos es controversial. Sin embargo, si la masa se ha extraído en su totalidad, no hay indicación para radioterapia. Aun con resección parcial algunos prefieren esperar a que exista evidencia de evolución para considerar la radioterapia. Los estudios controlados tienen limitaciones ya que incluyen no sólo astrocitomas sino también oligodendrogliomas y gliomas mixtos. En el estudio europeo, la adición de radioterapia inmediatamente después de la cirugía prolonga de manera significativa el tiempo sin evolución de la enfermedad pero no hay mejoría en la supervivencia (van den Bent *et al.*, 2005). En otro estudio se compararon dos dosis de radiación (50.4 Gy/28 fracciones comparadas con 64.8 Gy/36 fracciones) encontrándose que la supervivencia era ligeramente más baja con mayor incidencia de necrosis inducida por radiación en el grupo que recibió las dosis más alta (Shaw *et al.*, 2002). La quimioterapia no parece ofrecer ningún beneficio a estos pacientes aunque su papel se está examinando en estudios preliminares.

Oligodendroglioma y oligoastrocitoma (OMS grado II)

Epidemiología

Es importante distinguir la histología de los gliomas de bajo grado de malignidad, ya que los tumores que exhiben ca-

racterísticas de oligodendroglioma tienen un mejor pronóstico que los astrocitomas. Aun de mayor importancia es el hecho que los oligodendrogliomas o los gliomas mixtos en los que el componente de oligodendroglioma predomina, se asocian a anomalías citogenéticas (translocación del brazo corto del cromosoma 1 [1p] con el brazo largo del cromosoma 19 [19P]; Jenkins *et al.*, 2006) que a su vez se asocian a una mejor respuesta al tratamiento. Aunque en el pasado los oligodendrogliomas se consideraban raros, hoy día el diagnóstico se hace con mayor frecuencia al reconocer que la historia natural y la respuesta al tratamiento difiere de la de los astrocitomas (Claus *et al.*, 2006). Aunque la mayoría de los pacientes se encuentran en el cuarto a quinto decenios de la vida, existen dos picos de mayor incidencia: uno en la edad pediátrica y otro en la edad adulta. Por lo general se encuentran en los hemisferios cerebrales, especialmente en los lóbulos frontales. En algunos casos estos tumores pueden presentar metástasis subaracnoideas o evolucionar a formas más malignas como el oligodendroglioma anaplásico.

Patología

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de células bien diferenciadas con núcleos redondos y con un halo de citoplasma escaso sobre un fondo de capilares angulados con calcificaciones. La apariencia del "huevo frito" es un artefacto producido por el proceso de fijación histológica, que en ocasiones también se describe como en un "panal de abejas". Las células de este tumor tienden a invadir la corteza cerebral con satelitosis perineuronal y agregados perivasculares (figura 18-6). Otras características son cambios microquísticos, lobulaciones y cúmulos de células. Cuando se observa que existe un componente de astrocitoma el tumor se llama mixto, aunque no hay acuerdo en las proporciones necesarias de las dos histologías para hacer este diagnóstico.

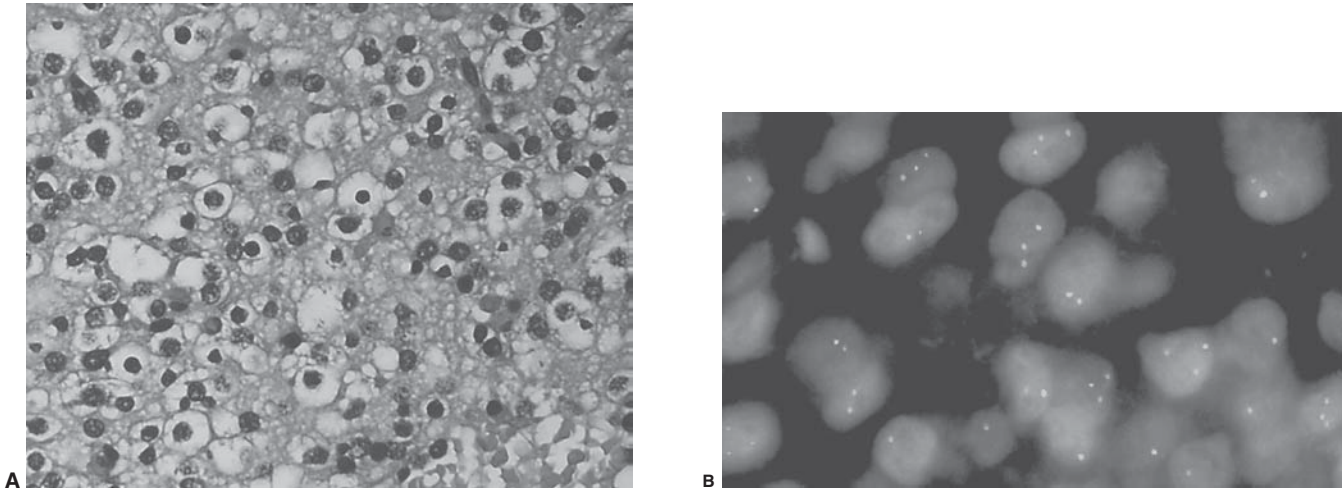


Figura 18-6. Oligodendroglioma de bajo grado (grado II). **A)** Se observan fragmentos de tumor glial con áreas microquísticas, algunas calcificaciones y núcleos redondos con poco citoplasma y con un halo. **B)** Estudio de FISH muestra la pérdida de 1p (verde) y 19q (rojo).

Tratamiento

Al igual que para los astrocitomas, los pocos estudios controlados publicados no son específicos para el oligodendroglioma sino que incluyen varios tipos de gliomas de bajo grado. El beneficio de la cirugía para los oligodendrogliomas o los gliomas mixtos no se ha mostrado. Sin embargo, se considera que la extensión de la resección quirúrgica se correlaciona con la supervivencia. Debido a su naturaleza infiltrativa, la resección quirúrgica total de estas lesiones sin producir morbilidad importante, es difícil. Cuando la resección es parcial, la radioterapia (no mayor de 5 500 cGy) con se emplea frecuencia a pesar de que no se ha mostrado su beneficio. En pacientes menores de 40 años de edad que han tenido resección quirúrgica completa o amplia se prefiere la observación y agregar radiación si hay evidencia de evolución. Debido a que los oligodendrogliomas responden también a la quimioterapia, algunos expertos recomiendan su uso como de primera línea del tratamiento después de la cirugía. Hasta que haya más información en que basar el enfoque terapéutico, el tratamiento se debe diseñar de acuerdo a las características de cada paciente. Hay casos en los cuales el tumor es un hallazgo incidental y en los que se recomienda observación una vez que se ha establecido el diagnóstico de oligodendroglioma.

GLIOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

Los astrocitomas de alto grado de malignidad son los tumores primarios de cerebro más frecuentes. Se incluyen en esta categoría el oligodendroglioma anaplásico, el glioma mixto anaplásico, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme.

Oligodendroglioma y oligoastrocitoma anaplásicos (OMS grado III)

Estos tipos de tumores han ganado relevancia debido a que son en especial sensibles a quimioterapia. El tumor

anaplásico puede originarse de un tumor de bajo grado o ser anaplásico desde el inicio. La RM muestra una masa que toma el medio de contraste en forma irregular, puede tener áreas quísticas y calcificaciones (figuras 18-7 y 18-8).

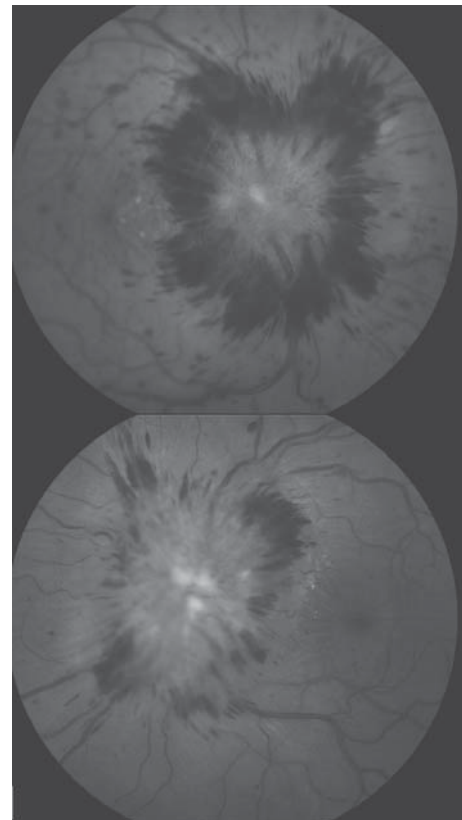


Figura 18-7. Oligodendroglioma anaplásico. Fondo de ojo de una paciente de 26 años quien se presentó con una historia de dos meses de dolor de cabeza progresivo y visión borrosa. Se observa papiledema bilateral. Las IRM revelan tumor frontal derecho (figura 18-8).

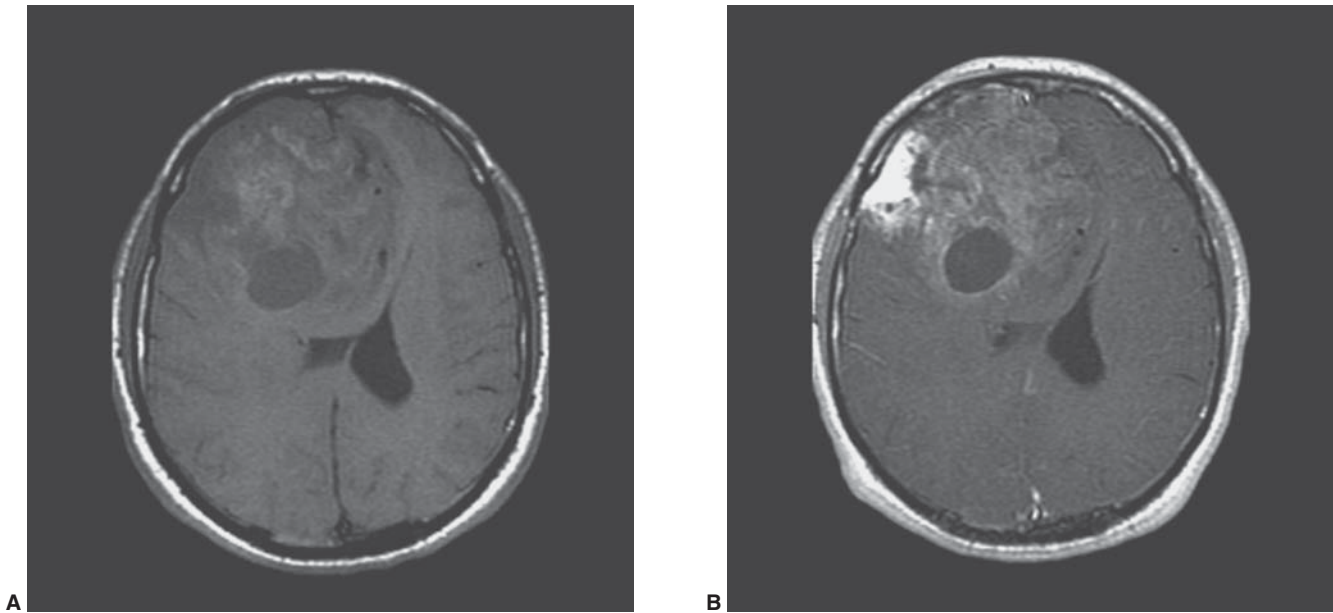


Figura 18-8. Oligodendroglioma anaplásico. Imágenes por resonancia magnética (IRM) sin (A) y con (B) gadolinio mostrando una gran masa tumoral con componente quístico y que toma el medio de contraste en forma heterogénea.

Patología

Estos tumores no tienen el aspecto bien diferenciado de los gliomas de bajo grado sino que tienen características anaplásicas incluyendo mitosis, atipia nuclear, proliferación endotelial, y en algunas ocasiones, necrosis (figura 18-9). Existe controversia sobre si la presencia de necrosis indica un comportamiento más agresivo que el de un glioma anaplásico. En la mayor parte de estos casos se encuentra la pérdida de 1p y 19q.

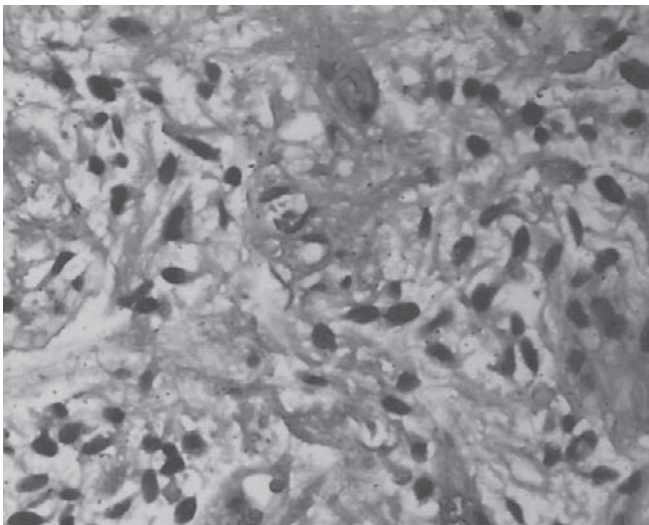


Figura 18-9. Oligodendroglioma anaplásico. Tumor que muestra la apariencia típica de un oligodendroglioma con proliferación endotelial, algunas mitosis y focos de necrosis. Se observan numerosas calcificaciones. Este tumor tiene pérdida de 1p y 19q.

Tratamiento

Aunque no se ha estudiado, teniendo en cuenta que se trata de un glioma de alto grado se ha recomendado la máxima resección quirúrgica posible. Igualmente, no hay evidencia de que la radiación sea de beneficio, pero se utiliza de rutina después de la cirugía en pacientes con este tipo de patología. Hay dos estudios controlados que han evaluado la utilidad de la quimioterapia en combinación con cirugía y radiación (Cairncross *et al.*, 2006; van den Bent *et al.*, 2006). Ambos estudios mostraron que aunque la adición de quimioterapia prolonga el tiempo sin evidencia de evolución de la enfermedad, no hay diferencia en la supervivencia. La toxicidad de la quimioterapia utilizada (combinación de procarbazona, vincristina y lomustina) es significativa. Estudios en el futuro demostrarán si medicamentos como la temozolomida, que tiene un mejor índice terapéutico, serán de mayor beneficio para estos pacientes.

Astrocitoma anaplásico (grado III)

Epidemiología

Los astrocitomas anaplásicos "puros" constituyen alrededor de 10% de todos los gliomas. Aunque se considera que tienen mejor pronóstico que el glioblastoma, son tumores incurables con tan solo 16% de los pacientes vivos cinco años después del diagnóstico (Stupp *et al.*, 2007). En algunos casos, el astrocitoma anaplásico se origina de un glioma de bajo grado y en ocasiones evoluciona a un glioblastoma multiforme.

Patología

El astrocitoma anaplásico es un tumor difuso, que infiltra tejido sano y que tiende a crecer siguiendo la sustancia

blanca. Además de un aumento en el número de células y atipia nuclear, estos tumores exhiben mitosis sin evidencia de proliferación endotelial o necrosis.

Tratamiento

El pronóstico del paciente con un astrocitoma anaplásico depende de la edad y del estado funcional. El tratamiento ideal para pacientes con esta patología no se ha establecido, porque no existen estudios prospectivos y aleatorios que evalúen su eficacia. En los estudios aleatorios iniciales, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme se combinaban bajo el nombre de gliomas de alto grado de malignidad. Los resultados de estos estudios no se pueden aplicar a los astrocitomas anaplásicos ya que incluyeron un número limitado de pacientes en comparación con los pacientes con glioblastoma multiforme. La cirugía con resección completa es el tratamiento inicial de elección cuando la lesión es accesible, sin ocasionar morbilidad. Sin embargo, los pacientes mayores de 55 años con lesiones en la línea media y bilaterales son los de mayor riesgo quirúrgico (Fadul *et al.*, 1988). El beneficio de la radiación para gliomas de alto grado se mostró en estudios iniciales, aunque no específicamente para tumores anaplásicos. Sin embargo, la radioterapia focal a una dosis de 60 Gy en 30 fracciones sobre el tumor incluyendo un margen de acuerdo a las IRM se recomienda después del tratamiento quirúrgico. Hasta el momento ningún estudio ha mostrado la eficacia de agregar quimioterapia a la radiación, aunque varios metaanálisis sugieren que puede haber un beneficio en la supervivencia a dos años (Fine *et al.*, 1993; Huncharek *et al.*, 1998; Perry *et al.*, 2007).

Glioblastoma multiforme (grado IV)

Epidemiología

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral más frecuente y agresivo. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son rápidamente progresivas y pueden ser focales o difusas, como se revisó al comienzo de este capítulo. La neoplasia es causante de alta mortalidad (3% de los pacientes están vivos cinco años después del diagnóstico). Aunque se considera como una enfermedad tumoral infiltrante localizada, algunos pacientes tienen lesiones multifocales o hacen metástasis subaracnoideas. En otros, especialmente personas jóvenes, puede localizarse en el tallo encefálico y en la médula espinal. Usualmente en las IRM se observa una masa que toma el medio de contraste en la periferia con un área hipointensa en el interior y con edema que no corresponde al tamaño de la lesión (figura 18-10).

Patología

El glioblastoma multiforme es un tumor bien definido, sin cápsula, con áreas de necrosis hemorrágica y quistes, que tiende a infiltrar el cerebro extensamente. En ocasiones puede cruzar la línea media a través del cuerpo calloso al comprometer el hemisferio contralateral (tumor en "alas de mariposa"; figura 18-11). Histológicamente se caracteriza por pleomorfismo nuclear, proliferación endotelial, hipervascularidad y abundantes mitosis. La presencia de células en "seudoempalizada" rodeando áreas de necrosis es característica de estas neoplasias (figura 18-12).

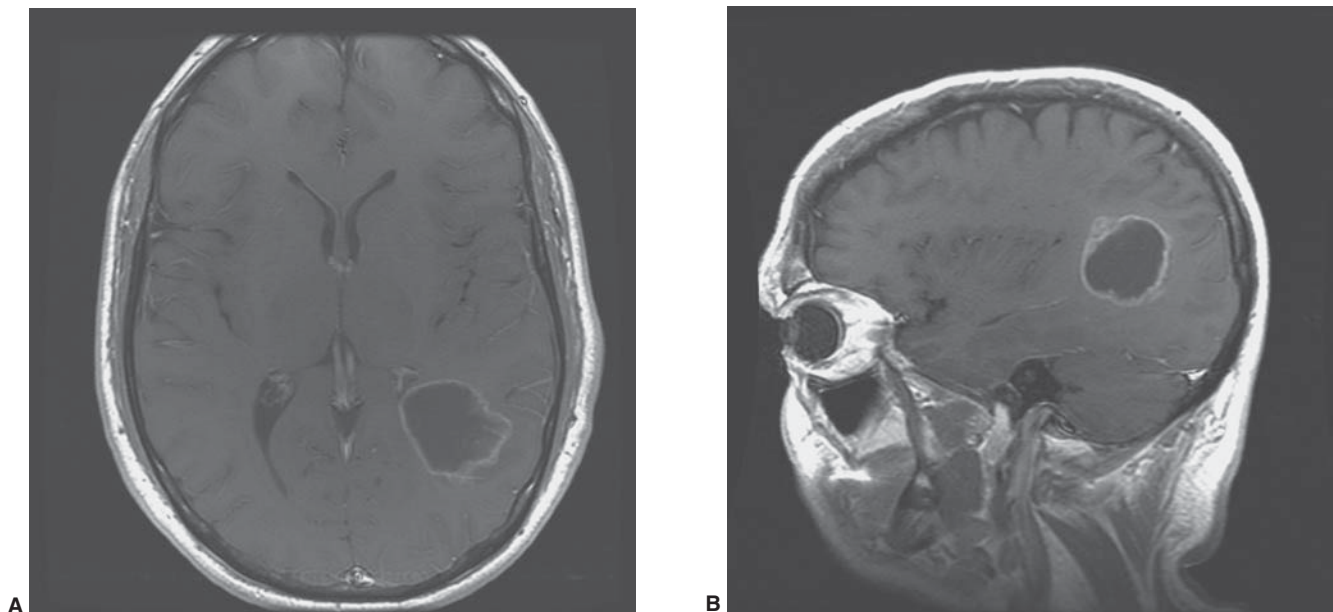


Figura 18-10. Glioblastoma multiforme. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 con gadolinio en el plano axial (A) y sagital (B) de un glioblastoma multiforme localizado en la región parietal izquierda.

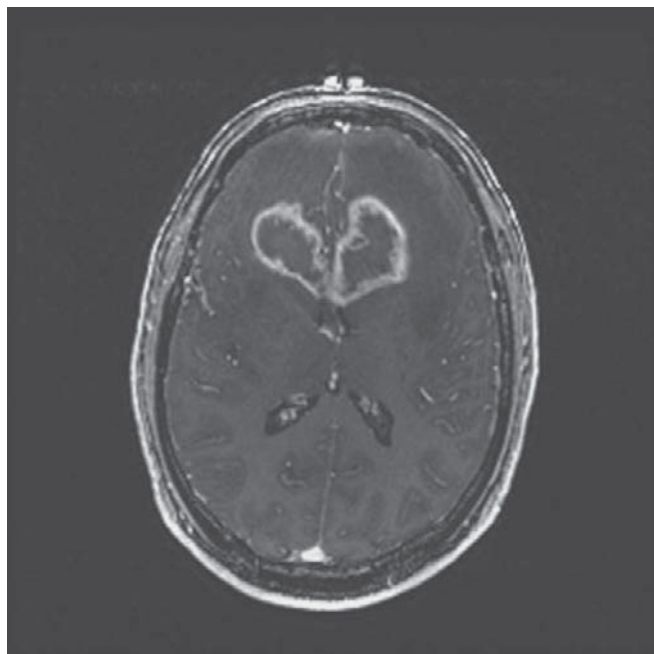


Figura 18-11. Glioblastoma multiforme. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 con gadolinio en el plano axial mostrando un glioblastoma bifrontal con aspecto en "mariposa".

Tratamiento

Si es posible, se recomienda al inicio la citorreducción quirúrgica ya que ofrece varias ventajas tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Además de proporcionar el diagnóstico que va a ser más representativo que una biopsia, puede aliviar los síntomas y permitir que el tratamiento complementario sea mejor tolerado. La biopsia estereotáxica está indicada cuando la lesión

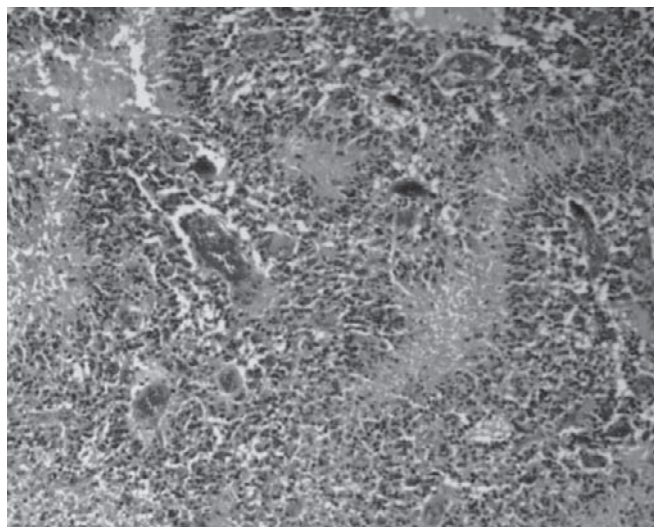


Figura 18-12. Glioblastoma multiforme. Células tumorales con núcleos pleomórficos y numerosas mitosis. Nótese la presencia de áreas con células en "seudoempalizada" rodeando zonas de necrosis y proliferación endotelial.

tiene una localización profunda o está en áreas críticas para la función neurológica. La morbilidad y la mortalidad asociadas a la cirugía ha disminuido a medida que se disponen de mejores técnicas quirúrgicas (Barker *et al.*, 2005).

Por desgracia, a pesar de una resección quirúrgica completa del área que toma el medio de contraste en las imágenes neurorradiológicas, por lo general existe tumor residual infiltrando el tejido adyacente a la cavidad quirúrgica, lo cual ocasiona recurrencia. Agregar radioterapia después de la cirugía aumenta significativamente el promedio de la supervivencia (Walker *et al.*, 1978; Walker *et al.*, 1980). Aunque al inicio se administraba radioterapia a todo el cerebro, se considera que la radioterapia focal tiene el mismo efecto con menos toxicidad. Usualmente se utiliza una dosis de 60 Gy en 30 fracciones a la zona resaltada en las imágenes de T2 en las IRM. El beneficio de la radiación en pacientes mayores de 70 años y con buen estado funcional se mostró en un estudio aleatorio (Keime-Guibert *et al.*, 2007). No sólo se mostró mejoría en la supervivencia, sino que no hubo deterioro en la calidad de vida o función cognitiva asociada al tratamiento.

Aunque existía controversia sobre el beneficio de agregar quimioterapia a la radiación, un estudio reciente mostró que la combinación de radioterapia y temozolomida seguida por 6 ciclos de mantenimiento con temozolomida prolonga el promedio de supervivencia y aumenta de manera significativa la cantidad de paciente vivos dos años después del diagnóstico de glioblastoma (Stupp *et al.*, 2005). La resistencia a los agentes alquilantes como la temozolomida se ha asociado a la expresión de la enzima O^6 metil-guanina-metil-transferasa (MGMT). La terapéutica con temozolomida para glioblastoma es más efectiva en pacientes con deficiencia de esta enzima (Hegi *et al.*, 2005). Recientemente la combinación de quimioterapia citotóxica y un anticuerpo que bloquea el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) llamado bevacizumab han mostrado respuestas sorprendentes en pacientes con glioblastoma (Vredenburgh *et al.*, 2007). El beneficio de la combinación de diferentes medicamentos para el tratamiento del glioblastoma multiforme está por establecerse en estudios controlados.

Meningiomas

Epidemiología

Los meningiomas son neoplasias derivadas de las células meningeales y constituyen cerca de 25% de todos los tumores intracraneales (Claus *et al.*, 2005). Aunque son de localización extracerebral se incluyen dentro de los tumores del sistema nervioso. Cerca de 90% de los meningiomas son intracraneales en tanto que 10% son intraspinales. Por lo general, estos tumores son de crecimiento lento, se encuentran adheridos a la dura y su circulación proviene de la arteria carótida externa. Algunas veces invaden la dura, penetran el hueso y se extienden al músculo y los tejidos blandos. En algunas ocasiones el hueso que se encuentra en contacto con el meningioma se vuelve grueso (hiperostosis). La mayoría son benignos y localiz-

zados, pero hay casos en que el meningioma tiene un comportamiento agresivo con metástasis a distancia, como al pulmón y al hígado. Los meningiomas afectan preferentemente a mujeres y, aunque pueden ocurrir en cualquier periodo de la vida, son raros en la edad pediátrica. El crecimiento de algunos meningiomas parece depender del influjo hormonal; por esta característica en muchos casos estas lesiones se hacen clínicamente evidentes durante el embarazo o en la fase lútea del ciclo menstrual. La radiación del cuero cabelludo, utilizada en el tratamiento de condiciones benignas, como el nevo e infecciones localizadas (*tinea capitis*), se ha implicado en el desarrollo de meningiomas muchos años más tarde (Sznajder *et al.*, 1996).

Clasificación

La OMS clasifica los meningiomas de acuerdo a sus características histológicas en meningiomas (grado I), meningiomas atípicos (grado II) y meningiomas anaplásicos (grado III). El tumor se puede localizar en cualquier área donde haya meninges, y en orden descendente de frecuencia, los intracraneales se localizan en la concavidad libre parasagital, en el borde del esfenoides, en el tubérculo selar, en el surco olfatorio, en el foramen magno, en el nervio óptico, en el tentorio (tienda) del cerebelo y en los plexos coroideos. En ocasiones pueden ser intraventriculares, y estar localizados en el ventrículo lateral izquierdo. En la médula espinal se localizan con preferencia en la región torácica. En algunos pacientes se encuentran múltiples meningiomas sin ninguna predisposición genética (Chaparro *et al.*, 1993), aunque a menudo se asocian a neurofibromatosis tipo 2.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la lesión y del efecto de masa. Los ubicados en la región parasagital pueden producir atrofia óptica, papiledema, convulsiones, déficit motor o sensitivo progresivos y trastornos de la esfera mental. Los localizados en la convexidad se caracterizan por trastornos mentales y déficit focales. Los del esfenoides se caracterizan por proptosis con compromiso del nervio óptico, los nervios oculomotores y la rama supraorbitaria del trigémino. Los del tracto olfatorio cursan con anosmia, atrofia óptica ipsilateral y papiledema contralateral (síndrome de Foster-Kennedy). Aunque son lesiones de crecimiento lento, en algunos pacientes se pueden manifestar como un síndrome de hipertensión intracraneal.

Patología

El meningioma típico es una lesión solitaria, encapsulada, bien circunscrita, fibrosa, extraaxial, que se proyecta de las meninges hacia el cerebro, comprimiéndolo sin invadirlo. Por tener un crecimiento lento puede adquirir tamaños gigantescos, sin mucho edema cerebral y con poca clínica neurológica (figura 18-13). Los meningiomas grado I al estudio microscópico revelan una gran variedad de tipos histológicos (meningoteliales [figura 18-14], fibroblásticos, transicionales y psamomatosos, entre otros), pero no existe correlación entre estos patrones

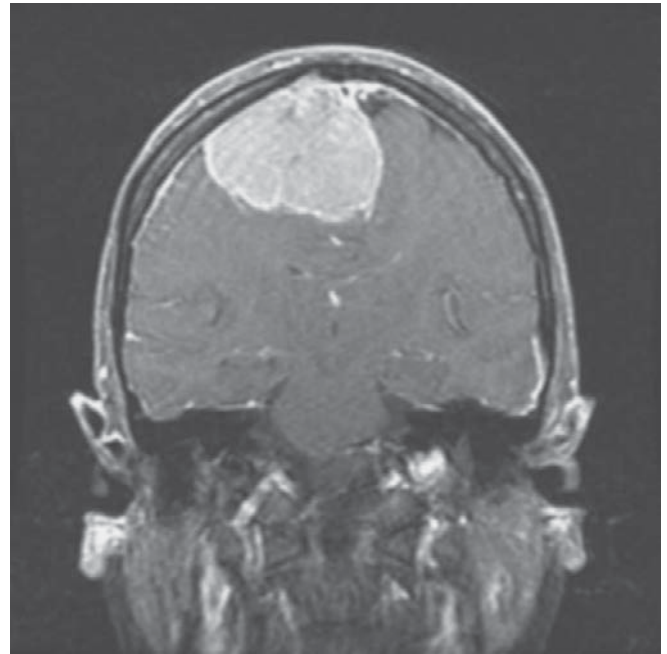


Figura 18-13. Meningioma. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica en T1 con gadolinio en el plano coronal que muestran una masa extraaxial en la convexidad derecha.

y el comportamiento biológico. Las características más importantes son la presencia de vacuolas intranucleares, un citoplasma pálido y mal definido, las células dispuestas en "espiral" y con frecuencia cuerpos hialinos, algunos de ellos calcificados, conocidos como cuerpos de psamoma. Casi todos los meningiomas expresan inmunorreactividad a la vimentina y el antígeno epitelial de la membrana.

Los meningiomas atípicos (figuras 18-15 y 18-16) se caracterizan por mitosis frecuentes (entre 4 y 20 observadas en 10 campos de alta magnificación), y 3 de las si-

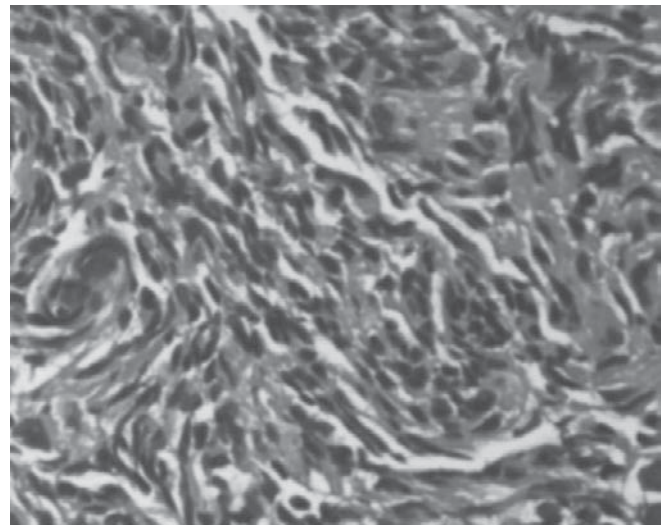


Figura 18-14. Meningioma. Estudio microscópico que muestra un meningioma meningoteliomatoso. Se observa la interfase entre tumor y corteza cerebral.

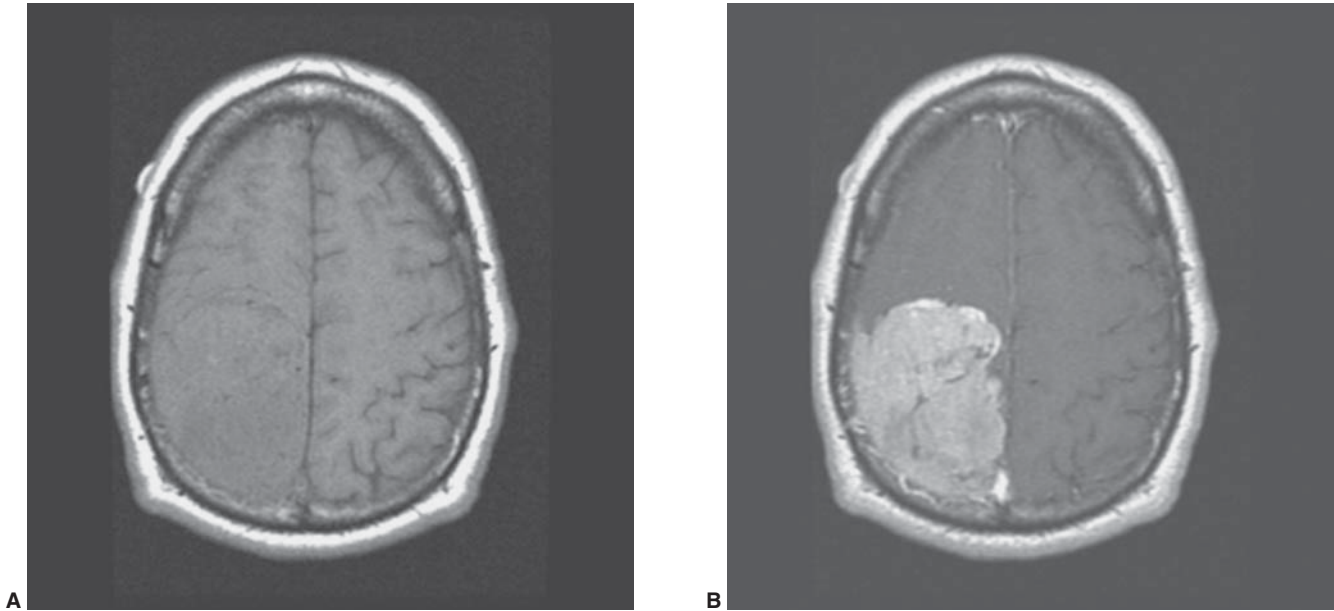


Figura 18-15. Meniingioma atípico. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 sin (A) y con (B) gadolinio en el plano axial que muestran una masa extraaxial en la región posterior derecha.

guientes 5 características: marcada hiper celularidad, áreas de necrosis focal, células pequeñas, nucleolos prominentes, y apariencia que no sigue un patrón regular o invasión de tejido cerebral (Perry *et al.*, 2004). Los meniingiomas anaplásicos tienen más de 20 mitosis observadas en 10 campos de alta magnificación y características histológicas de malignidad que semejan otros tumores de origen mesenquimatoso como el sarcoma. Tanto el atípico como el anaplásico tienden a recurrir, aun cuando se han resecado por completo. El anaplásico tiene un pronóstico muy malo (la mayoría de los pacientes mueren los primeros dos años después del diagnóstico).

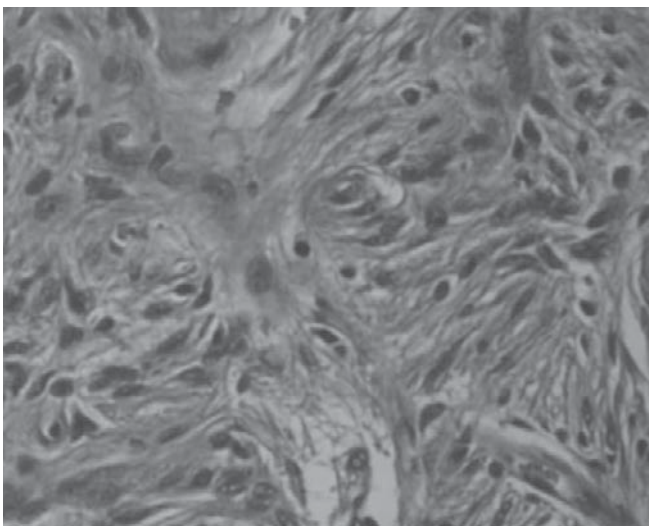


Figura 18-16. Meniingioma atípico. Áreas de necrosis tumoral con evidencia de invasión cerebral. Los nucleolos son prominentes.

Tratamiento

En algunos pacientes sin síntomas el meniingioma es un hallazgo incidental cuando se realiza una TAC o una IRM de cerebro por otra causa. En la mayor parte de estos casos luego de un seguimiento prolongado no se observa crecimiento tumoral, y se recomienda la observación (Yano *et al.*, 2006). Debe considerarse tratamiento en aquellos pacientes con evidencia de aumento en el tamaño del meniingioma asociado con deterioro clínico. Debido a que los meniingiomas son bien definidos, en la mayor parte de los casos el tratamiento es de preferencia quirúrgico. La resección quirúrgica debe ser lo más completa posible, ya que cuando quedan remanentes la incidencia de recurrencia es alta. En aproximadamente 80% de los pacientes se logra una resección completa del meniingioma (Stafford *et al.*, 1998). La mortalidad perioperatoria (hasta 30 días después de la cirugía) varía de acuerdo a la series entre 1.6 y 7% (Kallio *et al.*, 1992; Stafford *et al.*, 1998). La edad del paciente y el riesgo anestésico son factores importantes para decidir la conveniencia de la cirugía. Las complicaciones posoperatorias más importantes son el sangrado del lecho quirúrgico y edema cerebral severo con hipertensión intracraneal.

Cuando la lesión no se puede reseccionar o sólo se puede remover parcialmente por su localización, el tratamiento se complementa con radioterapia. Aunque no existen estudios controlados que muestren su beneficio, varios estudios retrospectivos sugieren que disminuye la incidencia de recidivas. La radioterapia también se aconseja para pacientes con meniingioma atípico o anaplásico, aun cuando se haya resecado completamente (Hug *et al.*, 2000). Se ha utilizado radiocirugía en pacientes con lesiones pequeñas, a menudo localizadas en la base del cráneo, que no se pueden reseccionar. El efecto de la quimio-

terapia en meningiomas no ha sido mostrado, aunque una vez que se agota el recurso de cirugía y radioterapia, se puede recurrir a hidroxiurea, medroxiprogesterona o análogos de la somatomedina.

Linfoma primario del sistema nervioso central

Epidemiología

El linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) era un tumor poco frecuente hasta hace unos 30 años cuando su incidencia aumentó en forma significativa, siendo causante hoy día de casi 2% de los tumores cerebrales y 1.5% de los linfomas extranodales. Por definición, el diagnóstico de esta entidad exige que se haya excluido la posibilidad de enfermedad sistémica (figura 18-17). Este aumento en la incidencia se ha encontrado tanto en pacientes inmunocompetentes como en aquellos inmunosuprimidos (especialmente aquellos con el diagnóstico de SIDA) y es independiente de la edad o el sexo (Corn *et al.*, 1997). La mayoría de los pacientes inmunocompetentes son mayores de 60 años, mientras que los inmunosuprimidos suelen ser más jóvenes. A medida que se dispone de mejores tratamientos para pacientes con SIDA, la incidencia de esta complicación ha disminuido no sólo

en pacientes con SIDA sino también en la población que no está inmunocomprometida (Kadan-Lottick *et al.*, 2002). En esta sección se analizará el linfoma primario del SNC en pacientes sin compromiso del sistema inmunario.

Patología

Histológicamente el linfoma primario del SNC es análogo al linfoma sistémico (figura 18-18). La mayor parte de estas neoplasias son de células B, aunque en raras ocasiones existen de células T. El patrón usual de crecimiento se caracteriza por la acumulación de células neoplásicas en la adventicia de los vasos sanguíneos con infiltración posterior del cerebro. La gliosis reactiva en ocasiones es tan prominente que puede enmascarar la presencia del tumor o incluso sugerir la de un astrocitoma. Otras características son una banda de reticulina alrededor de los vasos sanguíneos y necrosis.

Diagnóstico

Las lesiones son supratentoriales y de localización periventricular (figura 18-19). Aunque las IRM, por lo general, muestran varias lesiones bien definidas, debe tenerse en mente que es posible mostrar infiltración neoplásica difusa aun en áreas que son normales en los estudios neurorradiológicos (Lai *et al.*, 2002). En muchos de los casos en el momento del diagnóstico ya existe diseminación leptomenínea, mientras que alrededor de 10% tienen compromiso ocular. En la TAC del cerebro de estos pacientes se observan lesiones periventriculares hiperdensas que toman el medio de contraste de manera uniforme. Las IRM tienen una mayor sensibilidad para la detección de estas lesiones y se caracterizan por una toma homogénea del medio de contraste sin áreas de necrosis (Buhning *et al.*, 2001). Además, pueden mostrar la diseminación leptomenínea. El LCR se caracteriza por aumento de la proteína con pleocitosis en la mayor parte de los casos. Las células malignas sólo se detectan en 33% de los pacientes.

Tratamiento

La biopsia está indicada para establecer el diagnóstico ante la sospecha de la enfermedad. Es muy importante tener en cuenta que antes de la biopsia el paciente no debe recibir corticosteroides puesto que éstos producen disminución rápida de la masa tumoral y en ocasiones hacen difícil el diagnóstico histológico (figura 18-20) (Nakhleh *et al.*, 1989). Aunque al inicio este tumor responde a la radioterapia y a la quimioterapia, la mayoría recurre. La radioterapia a todo el encéfalo con un refuerzo sobre el área donde se localiza el tumor sin quimioterapia se asocia a alta incidencia de recurrencias y toxicidad neurológica (Nelson *et al.*, 1992). El esquema de quimioterapia utilizado para el tratamiento de linfoma sistémico no es efectivo para el tratamiento del linfoma primario del SNC. La introducción de quimioterapia basada en altas dosis de metotrexato en combinación con otros agentes citotóxicos, seguida de radioterapia, ha mejorado la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad (DeAngelis *et al.*, 2002). A pesar de esto, muchos pacientes recurren

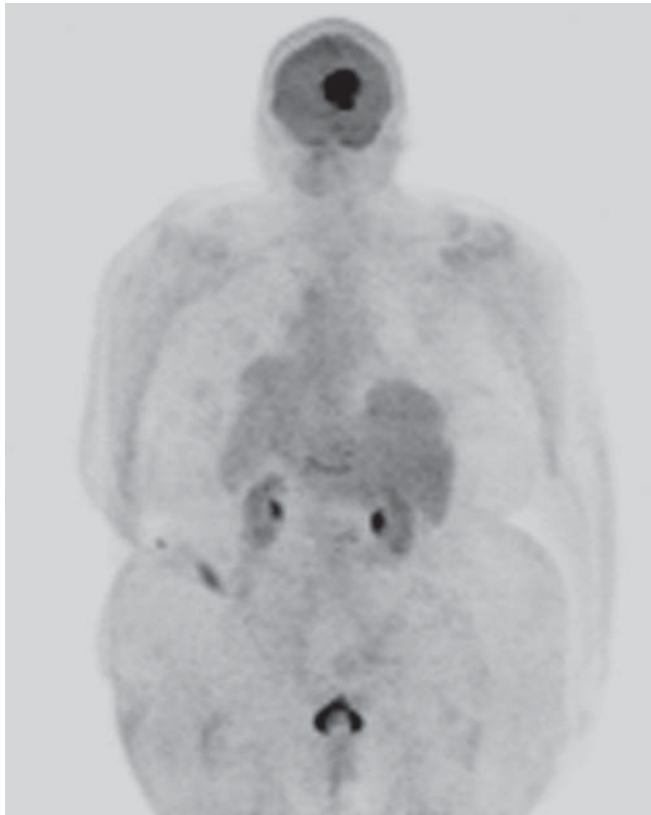


Figura 18-17. Linfoma primario del sistema nervioso. Tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxiglucosa que muestra un área intensamente hipermetabólica en la zona periventricular en la región de los núcleos basales derechos. No existe evidencia de enfermedad fuera del sistema nervioso.

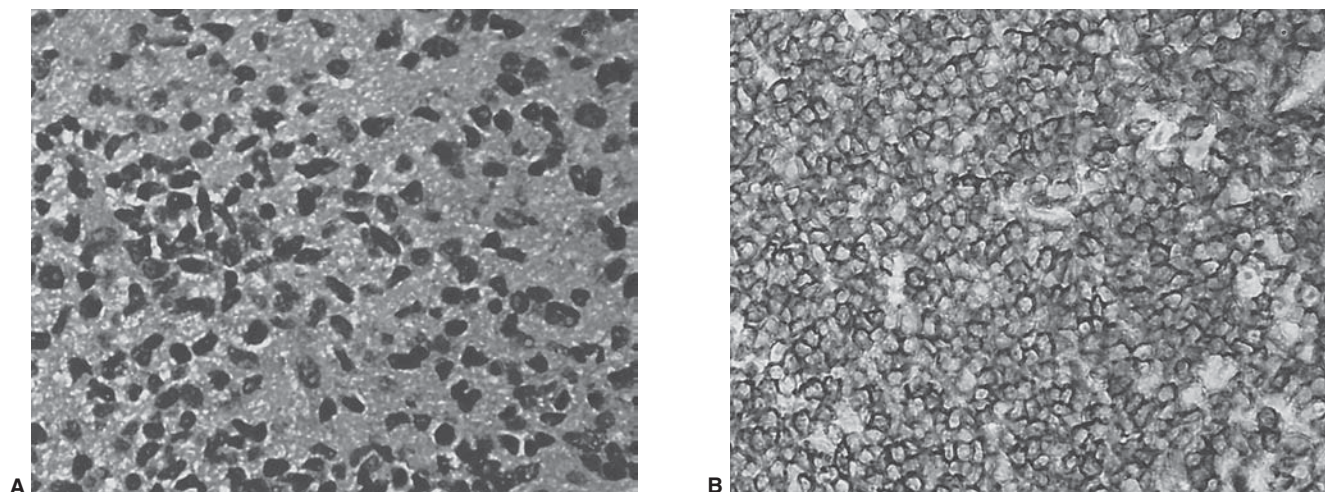


Figura 18-18. Linfoma primario del sistema nervioso. Análisis histológico que muestra la presencia de infiltración tumoral difusa de células grandes con áreas de necrosis (A). La inmunohistoquímica confirma que las células son positivas para CD20 (B).

y el tratamiento puede causar neurotoxicidad importante. Por tanto, a pesar de que no existen estudios controlados, en la mayor parte de los casos el tratamiento se basa exclusivamente en quimioterapia con un esquema que contenga tanto metotrexato (dosis mayores de 3 g/m^2) como arabinósido de citocina (Reni *et al.*, 2001).

Meduloblastoma

Epidemiología

Los meduloblastomas son tumores malignos localizados en la fosa posterior, indiferenciados, de crecimiento rápi-

do y comportamiento agresivo, con tendencia a la diseminación subaracnoidea. En general se originan en el vermis pero también pueden hacerlo en los hemisferios cerebelosos. Se consideran como el tumor primario más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia máxima entre los 5 y los 9 años, aunque alrededor de 30% de los casos ocurren en adultos (McNeil *et al.*, 2002).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son las asociadas a la presencia de una masa en la fosa posterior, siendo las más frecuentes vómito, cefalea y marcha atáxica. Con la obs-

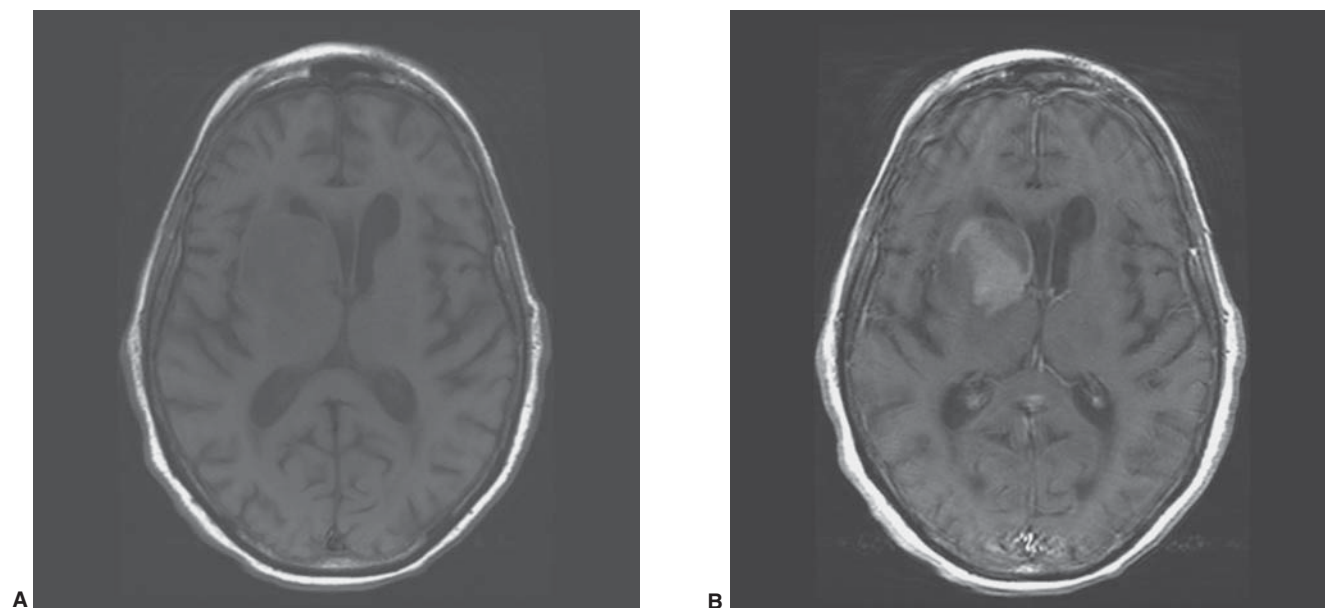


Figura 18-19. Linfoma primario del sistema nervioso. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 sin (A) y con (B) gadolinio en el plano axial mostrando una masa en la región de los núcleos basales derechos que toma el medio de contraste.

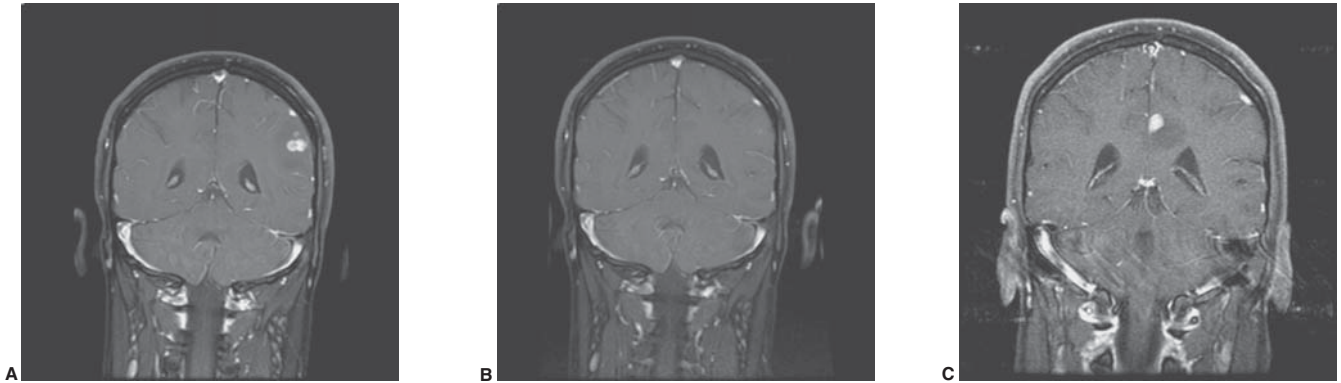


Figura 18-20. Linfoma primario del sistema nervioso. **A)** Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 y gadolinio en el plano coronal en un paciente que se presentó con una convulsión. **B)** El paciente recibió corticosteroides y dos semanas más tarde la lesión había desaparecido **(C)**. El paciente permaneció asintomático pero las IRM mostraron una nueva lesión paramediana en la región parietal izquierda.

trucción del cuarto ventrículo estos pacientes desarrollan hipertensión intracraneal. En la población pediátrica los pacientes se clasifican de riesgo estándar o alto de acuerdo a varios parámetros (edad, extensión de la resección quirúrgica y evidencia de diseminación subaracnoidea) para determinar el pronóstico y el tipo de tratamiento apropiado (Zeltzer *et al.*, 1999).

Patología

El meduloblastoma es un tumor sólido, rosáceo y bien demarcado del tejido cerebral adyacente, aunque el estudio microscópico suele mostrar infiltración tumoral perilesional. Esta neoplasia se localiza con frecuencia en el vermis cerebeloso y llena el cuarto ventrículo, lo que produce

hidrocefalia obstructiva (figura 18-21). Por lo general, se localiza en los hemisferios cerebelosos o en placa sobre la superficie cerebelosa en niños mayores o adultos. El estudio microscópico del meduloblastoma muestra una lesión hipercelular con células muy pequeñas e hipercromáticas, con escaso citoplasma y abundantes mitosis, distribuidas en un patrón uniforme (figura 18-22). En ocasiones se aglutinan en forma radial alrededor de un material eosinófilo amorfo, constituyendo las seudorrosetas de Homer-Wright. Los vasos sanguíneos son abundantes, de paredes delgadas y alargadas, a veces con seudorrosetas perivasculares. La variante histológica llamada desmoplásica se caracteriza por islas de células neoplásicas sin tejido conjuntivo, rodeadas por áreas en donde se mezclan las

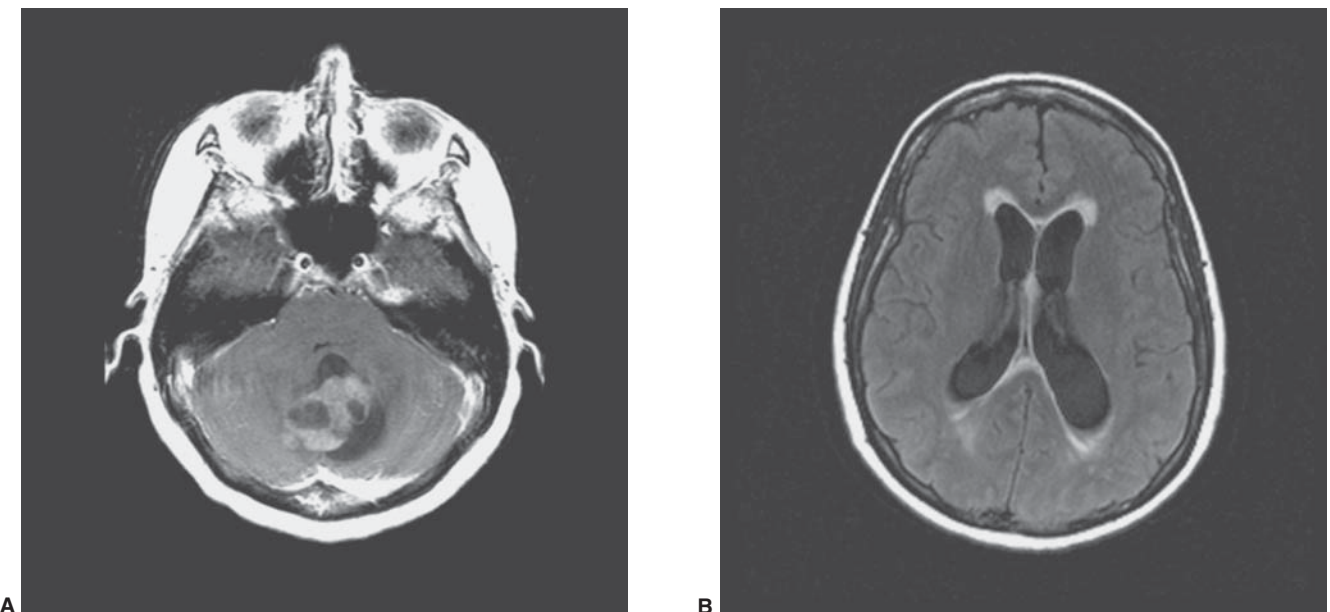


Figura 18-21. Meduloblastoma. Imágenes por resonancia magnética con técnica de T1 con gadolinio en el plano axial mostrando una masa en la fosa posterior comprimiendo el cuarto ventrículo **(A)**. Se puede observar hidrocefalia obstructiva con edema intersticial periventricular **(B)**.

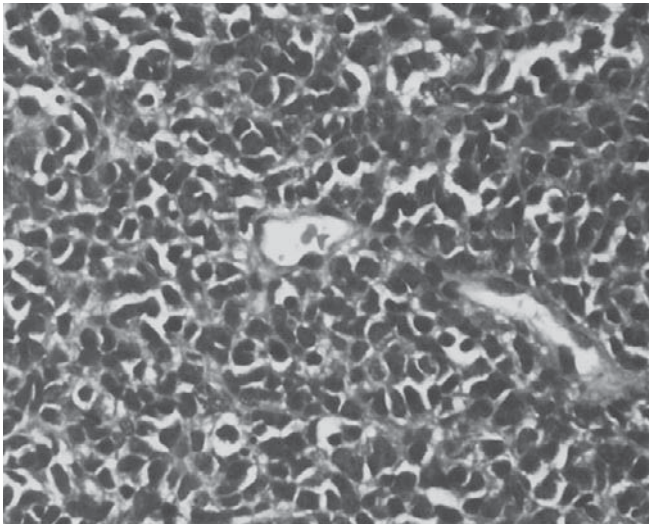


Figura 18-22. Medulloblastoma. Histología que muestra células tumorales con núcleos pequeños y escaso citoplasma, y con morfología homogénea.

células tumorales con trabéculas de tejido conjuntivo. Estas lesiones tienden a ser superficiales e invaden las meninges, encontrándose con mayor frecuencia en los adultos.

Tratamiento

Antes los resultados terapéuticos eran desalentadores, pues sólo se disponía de cirugía. En la actualidad la mortalidad operatoria ha disminuido, y con el tratamiento complementario de radioterapia y en algunos casos de quimioterapia, la supervivencia del paciente con medulloblastoma ha mejorado en forma notable. El tratamiento inicial es quirúrgico, buscando remover el tumor en su totalidad y preservando la función neurológica (Raimondi *et al.*, 1979). Muchos pacientes requieren derivaciones ventrículo-peritoneales debido a hidrocefalia obstructiva. El medulloblastoma es uno de los tumores más sensibles a la radioterapia, y debido a que tienden a diseminarse por el espacio subaracnoideo, ésta debe administrarse a lo largo del eje craneoespinal (del Charco *et al.*, 1998). Sin embargo, la dosis administrada y su uso están limitados por la posibilidad de toxicidad grave. Por ejemplo, en niños menores de cuatro años la radioterapia no se utiliza debido a la posibilidad de trastornos cognitivos graves más adelante (Jenkin *et al.*, 1998). Debido a que el medulloblastoma es muy sensible a la quimioterapia, se ha utilizado en niños con riesgo estándar con el objetivo de disminuir la dosis de radiación y la posibilidad de recurrencias (Packer *et al.*, 2006). El manejo ideal para niños de alto riesgo no se ha determinado aunque, por lo general, se utiliza la combinación de radioterapia y quimioterapia. Debido a que el medulloblastoma es poco frecuente en adultos, no existen estudios controlados que permitan dar recomendaciones definitivas sobre su manejo en esta población. Existe un estudio prospectivo cuyos resultados sugieren que tan solo la radioterapia craneoes-

pinal es suficiente en pacientes con riesgo estándar. En los pacientes de alto riesgo, al agregar quimioterapia que contenga cisplatino a la radioterapia, los resultados son similares a los que se observan en pacientes con riesgo estándar tratados sólo con radiación, con 73 a 75% de los pacientes vivos cinco años después del diagnóstico (Brandes *et al.*, 2007).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL CÁNCER SISTÉMICO

El cuadro 18-5 resume las complicaciones neurológicas del cáncer sistémico que se estudiarán con detalle en este capítulo.

Metástasis intracraneales

Epidemiología

Las metástasis intracraneales son la complicación neurológica más frecuente del cáncer sistémico, estimándose que entre 20 y 40% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales intraparenquimatosas durante el curso de la enfermedad. Se considera que la incidencia de metástasis intracraneales ha aumentado debido a que la supervivencia de pacientes con cáncer se ha prolongado por el uso de tratamientos sistémicos que aunque son más efectivos tienen acceso limitado al sistema nervioso. Los tumores primarios que más originan metástasis cerebrales son las neoplasias del pulmón o aquellas que han dado metástasis a este órgano antes de llegar al cerebro. El carcinoma de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia, de conformidad con la mayor parte de los estudios. No obstante lo anterior, cualquier neoplasia puede dar siembras al cerebro, incluidos los tumores de tracto gastrointestinal y del cuello uterino. Las metástasis cerebrales pueden ser la primera manifestación del compromiso tumoral, sin que se identifique una neoplasia en otra localización. Estos pacientes mueren, por lo regular, debido a la evolución del compromiso neurológico y no por enfermedad sistémica. Otras veces se encuentra un intervalo prolongado entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de metástasis cerebrales, fenómeno más frecuente con tumores de mama y riñón. Las células malignas pueden llegar al parénquima cerebral de varias maneras. Una de ellas es el desprendimiento de émbolos metastásicos del tumor primario, que viajan por vía arterial hasta

Cuadro 18-5. Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico revisadas en este capítulo

	Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico
Metastásicas	Parénquima cerebral Leptomeningeas Epidural Plexos nerviosos
No metastásicas	Toxicidad del tratamiento oncológico Secundarias a quimioterapia Secundarias a radioterapia Síndromes neurológicos paraneoplásicos

localizarse en los espacios perivasculares en donde crecen. También es posible que a partir de una metástasis localizada en la bóveda craneal se invadan las meninges y luego la corteza subyacente. Las neoplasias primarias de la pelvis tienden a localizarse con mayor frecuencia en la fosa posterior, tal vez porque los émbolos no viajan por vía arterial sino a través del plexo venoso de Batson (Fadul *et al.*, 1987; Delattre *et al.*, 1988).

Patología

Las metástasis cerebrales pueden tener cualquier localización, pero su distribución es proporcional al volumen y a la suplencia vascular de cada región (Delattre *et al.*, 1988). La zona entre las sustancias gris y blanca es el sitio más comprometido, aunque algunos tumores primarios, como el melanoma, prefieren la sustancia gris cortical. El aspecto microscópico es el de una masa sólida o con componente quístico, circunscrita, que no infiltra el tejido adyacente y con un marcado edema que compromete la sustancia blanca (figura 18-23). Este edema es extenso y no tiene proporción con el tamaño de la metástasis. La apariencia histológica es similar a la de cualquier otro carcinoma metastásico, que de acuerdo con su diferenciación puede ayudar a establecer la localización del primario. Cuando el tumor primario es desconocido, la inmunohistoquímica de la metástasis puede orientar el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y los signos de las metástasis cerebrales guardan relación con la destrucción y la irritación que ocasionan sobre el tejido sano y además con la hipertensión intracraneal por edema, masa tumoral e hidrocefalia obstructiva. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es menor de seis meses en 80% de los pacientes (Mahaley, 1987). En algunos casos, como en el cáncer de células pequeñas de pulmón, las metástasis se encuentran en el estudio de IRM que se solicitan de rutina para evaluar la extensión de la enfermedad. La molestia más frecuente es la cefalea, que suele preceder otros síntomas. Los síntomas neurológicos focales evolucionan con lentitud; en ocasiones, el paciente no los percibe y únicamente se hallan en el examen. La sintomatología se relaciona con la localización de la lesión y puede ser multifocal cuando existen múltiples lesiones. Casi 15% de los pacientes tienen convulsiones como la primera manifestación de metástasis cerebrales y son más comunes con lesiones localizadas en la corteza, como el melanoma (Byrne *et al.*, 1983).

Las metástasis localizadas en el cerebelo pueden ser difíciles de diagnosticar, ya que el cuadro clínico es inespecífico y se caracteriza por cefalea e inestabilidad en la marcha (Fadul *et al.*, 1987). Cuando existen metástasis cerebrales múltiples, las localizadas en el cerebelo son las que dominan el cuadro clínico. Hay formas de presentación

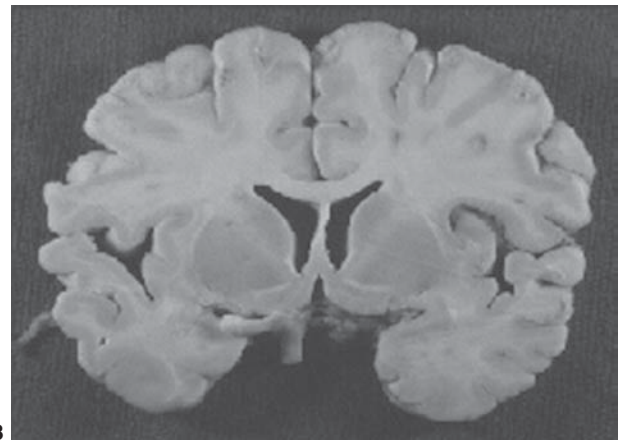
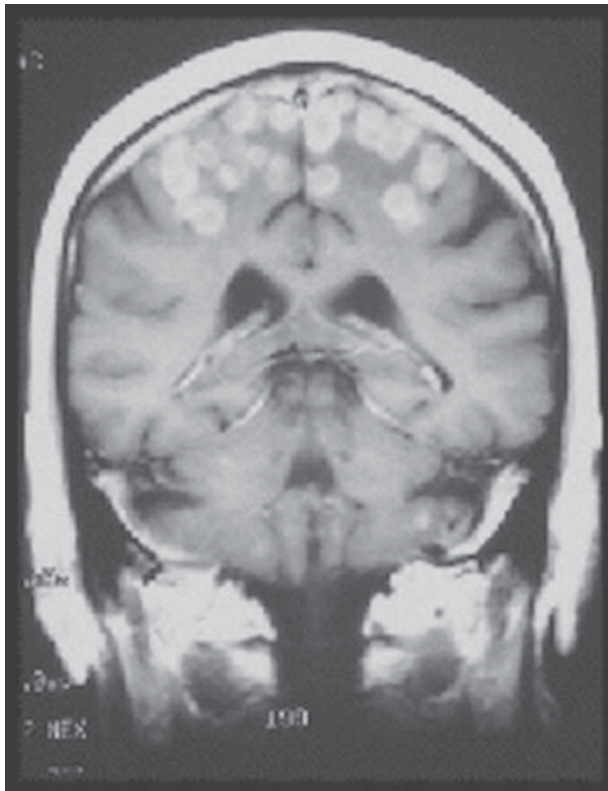


Figura 18-23. Metástasis cerebrales. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 con gadolinio en el plano coronal mostrando múltiples metástasis en un paciente con cáncer de pulmón (A). El paciente falleció dos semanas después del diagnóstico. En el estudio macroscópico se observan las metástasis (B).

que aunque poco frecuentes son importantes de reconocer. Éste es el caso de la hemorragia intratumoral que puede ocasionar un trastorno neurológico de inicio súbito, indistinguible del debido a una hemorragia de otra etiología (figura 18-24). Las metástasis que tienden a sangrar son las más vascularizadas, como el melanoma, el coriocarcinoma, el hipernefoma y el carcinoma de pulmón. Las lesiones múltiples pueden ocasionar un cuadro confusional sin signos focales.

Diagnóstico

Las IRM con administración de medios de contraste paramagnéticos como el gadolinio, son el método ideal para detectar en forma temprana y precisa lesiones metastásicas en pacientes con cáncer (Schellinger *et al.*, 1999). Las IRM son más sensibles que la TAC para diagnosticar metástasis cerebrales pequeñas y en la fosa posterior, que no se visualizan adecuadamente por el artefacto óseo (Fadul *et al.*, 1987). La presencia de lesiones múltiples es muy sugestiva de metástasis; sin embargo, se debe considerar que el diagnóstico diferencial incluye otras entidades como abscesos, cisticercosis o gliomas multicéntricos (figura 18-1). El uso de imágenes de difusión ayuda a diferenciar entre un absceso (difusión restringida) y un tumor necrótico o quístico (difusión no restringida), aunque la especificidad de este hallazgo puede ser baja (Desprechins *et al.*, 1999; Soffiatti *et al.*, 2006). La TAC de tórax en pacientes con metástasis cerebrales con cáncer primario desconocido permite identificar un gran número de pacientes porque ayuda a determinar la extensión de la enfermedad y la etiología cuando se desconoce el tumor primario. Es preciso tener en cuenta que aun en casos en que la apariencia de estas lesiones en las IRM es sugestiva de metástasis cerebrales, es necesario obtener tejido

para el estudio patológico, especialmente cuando no se tiene un diagnóstico de cáncer sistémico o si los datos radiológicos son atípicos. Debe tenerse en mente que algunos estudios han mostrado que aproximadamente en 11% de los pacientes en los que al inicio se hace un diagnóstico de metástasis intracraneal, los estudios de anatomía patológica muestran otro tipo de lesiones como infección, inflamación o tumor primario (Patchell *et al.*, 1990).

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes el tratamiento de las metástasis cerebrales dista de ser curativo, su presencia es un factor de mal pronóstico y con frecuencia son la causa de muerte. Las modalidades de tratamiento disponibles son los corticosteroides, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Independiente del tratamiento que se administre existen diferencias significativas en la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales, quizá debido a diferencias en la agresividad y la rapidez de crecimiento de la lesión. El tratamiento y la evolución de la enfermedad varían de acuerdo con la histología del tumor primario, la extensión del cáncer, el número y la localización de las metástasis cerebrales, su sensibilidad a la radiación y el estado funcional e inmunológico del paciente. Un análisis retrospectivo de los factores que permiten clasificar a los pacientes en categorías pronosticas encontró que el estado funcional de Karnofsky, la extensión del cáncer sistémico y la edad son las variables más importantes (Gaspar *et al.*, 2000).

Corticosteroides

El promedio de supervivencia sin tratamiento es de un mes, que se prolonga a dos con el uso de esteroides (Patchell *et al.*, 1985). La dexametasona es el esteroide que se emplea

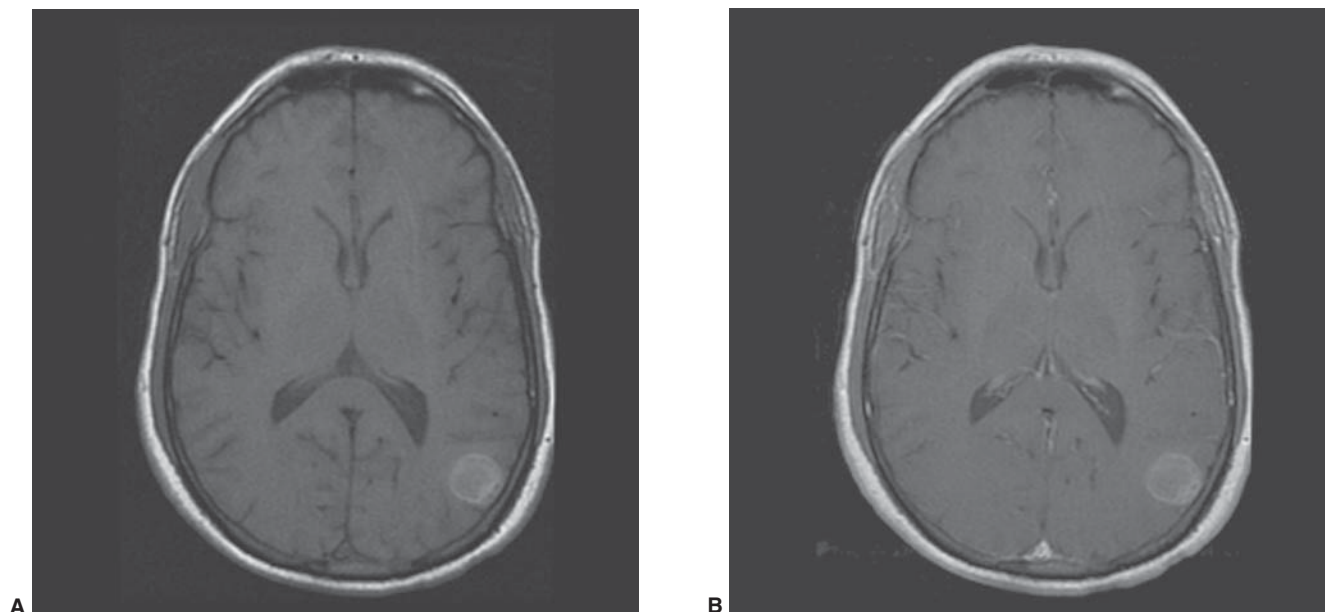


Figura 18-24. Metástasis cerebrales de melanoma. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T1 sin (A) y con (B) gadolinio en el plano axial mostrando una metástasis hemorrágica de melanoma.

con mayor frecuencia. Se requieren dosis entre 8 y 16 mg al día dividido en 2 dosis. La dosis se debe disminuir rápidamente de acuerdo a los síntomas del paciente ya que el beneficio desaparece con el tiempo y ocurre la aparición de efectos secundarios (Hempen *et al.*, 2002). Deben administrarse por 48 a 72 h, antes de iniciar la radioterapia, en especial cuando las lesiones están localizadas en la fosa posterior (Fadul *et al.*, 1987). La radioterapia puede aumentar el edema perilesional con deterioro del estado neurológico, lo cual se evita con los esteroides. El beneficio de utilizar corticosteroides durante la radiación en pacientes sin síntomas neurológicos no se ha mostrado. Hay pacientes que reciben radiación cerebral sin esteroides y no desarrollan efectos secundarios o síntomas neurológicos (Hempen *et al.*, 2002). A los pacientes a quienes no se les puede ofrecer más tratamiento, la terapéutica con esteroides puede proporcionar una paliación significativa, al mejorar la cefalea y otros síntomas neurológicos.

Cirugía

El beneficio de la cirugía para el tratamiento del paciente con metástasis cerebrales solitarias se ha demostrado en dos estudios prospectivos controlados (Patchell *et al.*, 1990; Vecht *et al.*, 1993). En ambos estudios se observó una mejoría significativa en la supervivencia en los pacientes que tuvieron una resección quirúrgica seguida de radiación comparada con aquellos que sólo recibieron radiación. Estos pacientes tenían un buen estado funcional, y el mayor beneficio se mostró en pacientes con enfermedad sistémica controlada. La mortalidad asociada a la resección de metástasis cerebrales se ha calculado alrededor de 2.3% (Barker, 2004). Antes de considerar la cirugía, se debe confirmar que se trate de una lesión única, mediante IRM con contraste. No se ha mostrado que la resección quirúrgica de más de una lesión o de una metástasis, cuando éstas son múltiples, mejore el pronóstico; sin embargo, en algunos casos, como cuando ocurre metástasis en la fosa posterior causando hidrocefalia obstructiva, la extirpación quirúrgica puede mejorar la calidad de vida.

Radioterapia

La administración de radioterapia a todo el encéfalo prolonga la supervivencia entre 3 a 6 meses y mejora los síntomas neurológicos en aproximadamente 70% de los pacientes, siendo la evolución de la enfermedad sistémica la causa de muerte en la mayoría de estos pacientes (Cairncross *et al.*, 1980). La dosis de 3 000 cGy dividida en 10 fracciones es considerada el tratamiento convencional para pacientes con metástasis cerebrales múltiples. Otros esquemas de tratamiento no han mostrado mejoría en la supervivencia o en la función neurológica cuando se comparan con este esquema (Tsao *et al.*, 2006). Sin embargo, no hay ningún estudio controlado moderno que muestre que la radioterapia resulta en una mejor supervivencia cuando se compara con sólo el cuidado paliativo. La administración de radioterapia en combinación con radiosensibilizadores se ha examinado en varios estudios pero en ninguno se ha mostrado beneficio cuando se compara con radioterapia sola (Tsao *et al.*, 2006).

Los pacientes que no reciben radioterapia holoencefálica después de la cirugía tienen una incidencia de recurrencia en el cerebro de 70% mientras que en los que reciben radiación ésta es tan solo de 18% (Patchell *et al.*, 1998). Sin embargo, no hay diferencia en la supervivencia. La preocupación de usar radioterapia a todo el encéfalo es la posibilidad de que el tratamiento produzca trastornos cognitivos graves tardíos que van a interferir con la calidad de vida (DeAngelis *et al.*, 1989). Por otro lado, las metástasis cerebrales producen síntomas neurológicos, incluyendo trastornos cognitivos, que van a afectar la calidad de vida y la mayoría de los pacientes fallecen antes de que los síntomas por toxicidad de la radiación aparezcan. Debido al alto riesgo de metástasis cerebrales en los pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón, se ha aconsejado la radioterapia profiláctica al encéfalo. Un estudio reciente mostró que disminuye la incidencia de metástasis cerebrales, mejora la supervivencia, y aunque existen efectos secundarios por la radiación, no afectó la calidad de vida (Slotman *et al.*, 2007).

Radiocirugía

La radioterapia estereotáctica (también llamada radiocirugía) es una técnica que permite administrar altas dosis de radiación a un área con un diámetro menor de 3 cm, minimizando las dosis que recibe el tejido cerebral normal alrededor de la lesión. La lesión se localiza por medio de estudios imagenológicos que proveen las coordenadas estereotácticas para administrar la radiación de múltiples fuentes de cobalto (*gamma knife*) o de un acelerador lineal (*Linac*). Esta modalidad terapéutica se emplea con frecuencia en el manejo de las metástasis cerebrales, aunque su rol en muchas situaciones está todavía por definirse. No hay un estudio que compare cirugía y radiocirugía en pacientes con metástasis cerebral solitaria. Hay argumentos a favor y en contra de ambas modalidades terapéuticas, basando la decisión en la disponibilidad técnica, la localización de la lesión y el riesgo quirúrgico del paciente de acuerdo a otras comorbilidades. En pacientes con edema severo en quienes el uso de esteroides debe limitarse como en los diabéticos, si la metástasis está en un área que no sea "elocuente" desde el punto de vista sintomático y no hay un mayor riesgo quirúrgico, se recomienda la cirugía. En un estudio prospectivo, la adición de radiocirugía después de radiación a todo el encéfalo, mejoró la supervivencia de pacientes con metástasis cerebral solitaria que no se puede reseca (Andrews *et al.*, 2004). La utilidad de radiación holoencefálica se estudió recientemente, encontrándose que no hay diferencia en la supervivencia de pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales tratados con radiocirugía con o sin radiación a todo el encéfalo. Sin embargo, el grupo sin radiación holoencefálica tuvo una mayor proporción de recurrencias cerebrales (76.4%) que el grupo que recibió radiación y radiocirugía (46.8%; Aoyama *et al.*, 2006).

Quimioterapia

Como ya se mencionó, muchos pacientes con metástasis cerebrales fallecen por la evolución de la enfermedad sistémica. La quimioterapia es útil cuando está indicada para

el control extraneural del tumor primario. Las metástasis cerebrales de algunos tumores sensibles a la quimioterapia, como los tumores de células germinales, responden a esta forma de tratamiento pero no existen estudios prospectivos y controlados que permitan definir la función de esta modalidad de tratamiento en pacientes con metástasis cerebrales (van den Bent *et al.*, 2005).

Enfermedad metastásica espinal epidural

Epidemiología

Las metástasis epidurales con compresión de la médula espinal o de la cauda equina son la segunda causa en frecuencia de complicación neurológica en el paciente con cáncer. La compresión de la médula espinal, de la cauda equina, o ambas, se incluyen bajo una misma categoría, debido a que el enfoque y los resultados terapéuticos son similares (Gilbert *et al.*, 1978). Entre 5 y 10% de los pacientes con cáncer presentan enfermedad metastásica espinal epidural (Patchell y Posner, 1985). En un estudio de población se informó que en los últimos cinco años de vida de los pacientes que murieron por cáncer la incidencia de compresión epidural metastásica fue de 2.5% (Loblaw *et al.*, 2003). Sin embargo, la incidencia varía de acuerdo al cáncer primario, siendo mayor de 7% en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de próstata y menos de 1% en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal o de cabeza y cuello. Se considera que con la mayor disponibilidad de las IRM la incidencia de este diagnóstico aumentará.

Esta entidad es una urgencia médica, cuyo pronóstico depende de su reconocimiento temprano y de su manejo rápido y adecuado. A pesar de ser una complicación frecuente, numerosos casos no se detectan hasta muy tarde en su curso. Los síntomas leves que no son tratados pueden evolucionar rápidamente a un déficit neurológico grave, que una vez que se establece es por lo general irreversible. Cerca de 15% de los pacientes ya están parapléjicos en la consulta inicial y solamente 25% pueden caminar (Gilbert *et al.*, 1978). Aunque casi cualquier tumor puede producir compresión epidural de la médula espinal, los tumores malignos primarios de mama, pulmón, próstata y linfomas son causantes de más de 50% de los casos, y cerca de 10% tienen un origen (tumor primario) desconocido (Constans *et al.*, 1983). Se calcula que la compresión epidural es la primera manifestación de enfermedad neoplásica en casi 20% de los casos (Schiff *et al.*, 1997).

Patología

La compresión epidural se produce por extensión neoplásica desde las vértebras comprometidas o por invasión del canal medular a través del receso lateral de un foco paravertebral (linfoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón). El compromiso vertebral se debe a diseminación hematogena, a un tumor paravertebral que invade el hueso o a una neoplasia primaria del hueso (Constans *et al.*, 1983). No hay correlación entre los datos patológicos en la necropsia y la gravedad, o la extensión del com-

promiso neurológico. Los cambios son más graves en la sustancia blanca, con preservación relativa de la sustancia gris. Se encuentra edema con áreas profundas de "malacia", que no siguen un territorio arterial, incluso en pacientes sin compresión directa de la médula. Por tanto, se concluye que los hallazgos patológicos son variables y no se correlacionan con el cuadro neurológico.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es similar en la mayoría de los pacientes: más de 90% tienen dolor por periodos variables como único síntoma inicial (Gilbert *et al.*, 1978). Cuando se les diagnostica compresión epidural, sólo 10% tienen dolor como único síntoma. El diagnóstico es más difícil cuando ésta es la primera manifestación de enfermedad neoplásica. El dolor es localizado en la espalda, cerca de la línea media y a menudo está acompañado por un componente radicular. El dolor de espalda es "constante", progresivo y se exacerba al acostarse, con el movimiento o con la maniobra de Valsalva. Los signos mecánicos, como flexión del cuello, percusión de columna o signo de Lasegue ayudan a localizar la lesión. La compresión epidural de la médula se debe sospechar en el paciente con cáncer conocido y dolor de espalda, aun cuando no se evidencie enfermedad activa. La debilidad sin dolor puede ser el primer síntoma en 2% de los pacientes, pero al hacer el diagnóstico hay disminución de la fuerza en 76% de ellos (Gilbert *et al.*, 1978). El grado de paresia es el factor pronóstico más importante para determinar la capacidad para caminar después del tratamiento. Cuando la enfermedad se diagnostica, 55% de los pacientes tienen pérdida sensitiva y 37% presentan disfunción autónoma. El diagnóstico puede ser difícil en algunos pacientes con ataxia. En ocasiones, la enfermedad epidural metastásica se presenta como herpes zoster en las raíces comprimidas o un síndrome de Brown-Séquard. La compresión de la médula espinal se deben sospechar cuando el dolor es el único síntoma.

Diagnóstico

Un estudio de IRM se debe practicar en todos los casos en que se sospeche el diagnóstico (Husband *et al.*, 2001). Aunque no existe un estudio prospectivo al azar que compare la sensibilidad diagnóstica de las IRM, y la mielografía con TAC en pacientes con síntomas sugestivos de compresión epidural, la mielografía es un método invasivo que puede causar más morbilidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, si no se dispone de IRM, la mielografía con TAC permite establecer el diagnóstico. Las IRM de la columna permiten definir masas paraespinales, estructuras óseas y compromiso epidural (Husband *et al.*, 2001). También puede revelar metástasis leptomenígeas, aunque su sensibilidad puede ser baja. Aún más, este estudio es útil para determinar si la lesión es anterior o posterior cuando se va a realizar cirugía (Khaw *et al.*, 1999). Aunque la especificidad se desconoce, puede ayudar a diferenciar enfermedad metastásica de osteoporosis e infección (figura 18-25). El estudio debe incluir toda la columna ya que con frecuencia hay varios niveles comprometidos.



Figura 18-25. Absceso epidural. Imágenes por resonancia magnética (IRM) con técnica de T2 que muestra una masa con compresión epidural en un paciente con antecedentes de linfoma. En la cirugía se mostró un absceso.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mantener o recuperar la capacidad para caminar y el alivio del dolor. No hay un tratamiento ideal y con frecuencia un manejo combinado proporciona los mejores resultados. Aunque el diagnóstico y tratamiento temprano van a determinar el pronóstico del paciente, en muchos casos existe demora en hacer el diagnóstico lo que ocasiona un peor pronóstico (Husband, 1998). Las modalidades terapéuticas disponibles para metástasis espinal y epidural son esteroides, radioterapia y cirugía. Cuando el tumor primario es sensible a la quimioterapia, esta modalidad terapéutica se agrega a las otras formas de tratamiento. A pesar del tratamiento, en una cantidad considerable de pacientes el cuadro clínico evoluciona hasta desarrollar mielopatía completa.

Corticosteroides

Estudios iniciales mostraron que la combinación de altas dosis de esteroides (96 mg de dexametasona con una rápida disminución de la dosis hasta suspenderla en 10 días) y radioterapia, aumenta de manera significativa el número de pacientes ambulatorios (81%) después del tratamiento en comparación con pacientes que sólo reciben radiación (63%; Sorensen *et al.*, 1994). A pesar de lo anterior, un estudio prospectivo y aleatorio reciente que comparó el efecto de dosis convencionales (10 mg, por vía IV) con dosis altas (100 mg, por vía IV) de dexametasona en pacientes con bloqueo completo en la mielografía, no mostró diferencia en cuanto al alivio del dolor, ambulación o control vesical entre los dos grupos de pacientes (Vecht *et al.*, 1989).

Un número significativo de complicaciones, algunas veces mortales, ocurren en pacientes con compresión de la médula espinal que reciben esteroides por largos periodos. El sangrado gastrointestinal es más frecuente en pacientes con antecedentes de enfermedad acidopéptica. La perforación del tracto gastrointestinal ocurre con mayor frecuencia en el colon y es difícil de diagnosticar porque los síntomas y signos son leves e inespecíficos. Los pacientes sufren a menudo de estreñimiento los días anteriores a la perforación por la mielopatía, los narcóticos y el reposo en cama (Fadul *et al.*, 1988). Los esteroides también se han asociado con un aumento en la incidencia de infecciones sistémicas, alucinaciones, psicosis, hiperglucemia y miopatía. Por tanto, no se conoce cual es la dosis ideal, pero si se van a utilizar dosis altas se recomienda una rápida disminución de los esteroides para evitar complicaciones. En pacientes que tienen un buen estado ambulatorio antes del tratamiento se considera que los esteroides se pueden evitar sin comprometer el beneficio obtenido con sólo la radiación (Maranzano *et al.*, 1996).

Radioterapia

La radioterapia se ha considerado la base del tratamiento de la mayoría de los pacientes con compresión epidural metastásica. No obstante lo anterior, no hay estudios controlados que determinen la dosis y el fraccionamiento de radioterapia óptimos. El esquema empleado consiste en fracciones diarias de 300 cGy hasta un total de 3 000 cGy, incluyendo dos vértebras por encima y por debajo del bloqueo en los estudios de IRM. En pacientes con mal estado funcional y con una expectativa de supervivencia baja se ha recomendado una dosis única de 800 cGy (Rades *et al.*, 2005). Una evaluación retrospectiva de cinco esquemas de tratamiento, incluyendo los ya descritos, encontró que no existe diferencia ni en el resultado funcional ni en la toxicidad (Rades *et al.*, 2005). La respuesta a la radioterapia varía según la sensibilidad del tumor, el desempeño motor antes del tratamiento y la rapidez con que el déficit neurológico aparece. El diagnóstico temprano cuando el paciente todavía es ambulatorio es el factor pronóstico funcional más favorable (Maranzano *et al.*, 1995). Así cerca de 71% de los pacientes ambulatorios, 42% de los parapáréticos y 2% de los parapléjicos pueden caminar después de la radioterapia (Findlay, 1984). Los tumores como linfoma y mieloma

múltiple tienen una mejor respuesta a la radiación que el melanoma y el cáncer de riñón. Pacientes que no pueden caminar en un periodo de 48 h después del inicio de los síntomas tienen muy mal pronóstico.

La supervivencia promedio después del diagnóstico de compresión epidural metastásica varía entre 3 y 6 meses. En análisis de variables múltiples se encontró que la histología, la presencia de metástasis viscerales y a otros huesos, el estado ambulatorio antes de la radiación, el intervalo entre el diagnóstico del cáncer y la aparición de la compresión epidural, y el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aparición del compromiso motor, se correlacionan con el pronóstico de supervivencia (Rades *et al.*, 2006).

Cirugía

Los resultados de varios estudios retrospectivos y uno prospectivo sugieren que el beneficio obtenido con la combinación de laminectomía y radiación es similar al obtenido con sólo radioterapia (Gilbert *et al.*, 1978; Young *et al.*, 1980; Findlay, 1984). Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad quirúrgicas son apreciables comparadas con las casi inexistentes con radioterapia, y en muchos casos la compresión epidural es anterior o existe compromiso de los elementos óseos anteriores y posteriores de la columna vertebral. Un estudio controlado al azar comparó el efecto de cirugía seguida por radiación (3 000 cGy en 10 fracciones) o sólo radiación (mismo esquema) en pacientes con metástasis con compresión epidural espinal (Patchell *et al.*, 2005). El estudio se terminó en forma temprana cuando se encontró que el número de pacientes ambulatorios en el grupo con cirugía y radiación fue mayor (84%) comparado con el grupo que sólo recibió radiación (57%). Un porcentaje más alto de pacientes que no podían caminar antes del tratamiento estaban ambulatorios después del tratamiento (62% comparado con 19% a favor del grupo quirúrgico). Además no se encontró un aumento en la morbilidad y mortalidad en los pacientes que tuvieron cirugía y radiación comparado con los pacientes que sólo recibieron radioterapia. No obstante lo anterior, aunque la supervivencia promedio fue mejor en los pacientes quirúrgicos, ésta todavía permaneció cercana a los cuatro meses.

Debido al número de variables que pueden afectar el resultado y a la falta de conclusiones de estudios controlados, el manejo debe ser individualizado de acuerdo con la situación de cada paciente. La biopsia percutánea con aguja se indica en el paciente con tumor primario desconocido para obtener diagnóstico histológico. Se consideran candidatos quirúrgicos los pacientes con un riesgo anestésico aceptable, expectativa de vida mayor de seis meses, que no pueden deambular, con tumores radiorresistentes o que progresen durante la radioterapia. El abordaje quirúrgico depende de la localización de la masa en el canal medular. La radioterapia se administra después de la cirugía. Un cuidado integral incluye analgesia adecuada, manejo de la disfunción vesical e intestinal, y rehabilitación. Los pacientes que no responden a radioterapia o tienen signos de recompresión pueden ser considerados para cirugía descompresiva si se considera que tienen una expectativa de vida aceptable y que no tienen un alto riesgo quirúrgico. No obstante lo anterior, debe

tenerse en cuenta que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas (Patchell *et al.*, 2005).

Metástasis leptomeníngeas

Meningitis neoplásica

Epidemiología

Las metástasis leptomeníngeas (meningitis neoplásica) se definen como la siembra difusa y multifocal de las leptomeninges por células malignas de tumores sólidos o hematológicos; algunos pacientes tienen a la vez metástasis cerebrales o que comprometen la duramadre. Los estudios de necropsia muestran infiltración neoplásica leptomeníngea aislada entre 2 y 3% de todos los pacientes que fallecen con cáncer (Posner *et al.*, 1978), mientras que la cifra aumenta a 8% si se incluyen aquellos con otras metástasis al sistema nervioso. Es posible que a medida que mejora la supervivencia, la incidencia de esta complicación sea más frecuente.

Las neoplasias hematológicas son las que con mayor frecuencia invaden las meninges. Los linfomas que involucran las meninges son los que también comprometen la médula ósea, los testículos o cualquier otro sitio extraneural. Asimismo, los linfomas difusos, linfoblásticos o los de tipo Burkitt, producen a menudo meningitis neoplásica. Los tumores sólidos que más frecuentemente causan esta complicación son los de pulmón, de mama y el melanoma (Wasserstrom *et al.*, 1982). Sin embargo, como en el caso de las metástasis cerebrales, cualquier tumor puede invadir las leptomeninges, incluyendo tumores primarios del sistema nervioso. En alrededor de 20% de los pacientes con metástasis leptomeníngeas, la complicación neurológica es la primera manifestación de cáncer (Balm *et al.*, 1996).

Patología

Las células tumorales pueden llegar al espacio subaracnoideo por extensión directa o por diseminación hematogena. La extensión directa se produce a partir de tumores localizados en el SNC o de los que comprometen las raíces nerviosas. Desde cualquiera de estas estructuras las células tumorales pueden ganar acceso al espacio subaracnoideo. En contraste con lo anterior, la diseminación hematogena se realiza a través de los vasos aracnoideos o de los plexos coroideos y luego las células malignas se diseminan por la circulación del LCR (Olson *et al.*, 1974). Los tumores sólidos también pueden llegar al espacio subaracnoideo por difusión retrógrada a través del plexo venoso de Batson, extensión perivenosa a partir de lesiones localizadas en la médula ósea o por extensión directa a lo largo de la cubierta de los nervios. Los mecanismos fisiopatológicos de invasión son múltiples. Las células tumorales en el espacio subaracnoideo pueden causar hidrocefalia, compresión y lesión de las raíces de los pares craneales y espinales, invasión parenquimatosa del cerebro e inflamación meningovascular con isquemia.

Manifestaciones clínicas

Debido a que las siembras son multifocales, los hallazgos en el examen neurológico no se pueden explicar por una

sola lesión (Olson *et al.*, 1974). De acuerdo con lo anterior, aun en presencia de síntomas localizados, un examen neurológico cuidadoso muestra compromiso neurológico en varios niveles (Wasserstrom *et al.*, 1982). Las síntomas y los signos en pacientes con meningitis neoplásica se pueden agrupar en tres áreas anatómicas: cerebral, pares craneales y espinal. Usualmente, estos pacientes presentan compromiso de dos o más áreas (Wasserstrom *et al.*, 1982). A nivel cerebral los síntomas más frecuentes son cefalea, cambios mentales, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, náuseas y vómito. En el examen se encuentran las alteraciones de la esfera mental y el papiledema, y con menos frecuencia signos focales o meníngeos. La hidrocefalia es una complicación normal como consecuencia de la invasión intraventricular o la infiltración de las meninges de la base. Los signos encontrados más a menudo en el examen de estas personas son alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, papiledema y déficit motor.

Las manifestaciones por compromiso de los pares craneales incluyen diplopía, pérdida de la audición, adormecimiento y parálisis facial, y disminución de la agudeza visual. Ocurre paresia de los músculos oculomotores, debilidad facial periférica que puede ser bilateral, sordera y neuropatía óptica. El compromiso de los pares craneales es con frecuencia la primera manifestación de la infiltración leptomenígea. El compromiso espinal se caracteriza clínicamente por dolor severo con distribución radicular, debilidad, inestabilidad para la marcha y disfunción de esfínteres. Los datos en el examen incluyen arreflexia, debilidad, áreas de hipoestesia y signos radiculares (Wasserstrom *et al.*, 1982).

Diagnóstico

El LCR es el estudio de elección para confirmar el diagnóstico de meningitis neoplásica (Glass *et al.*, 1979). La presión de apertura se encuentra elevada en cerca de 50% de los pacientes y en el estudio citoquímico hay aumento de la proteinorraquia, la glucosa está baja y se encuentra pleocitosis con predominio de linfocitos (Wasserstrom *et al.*, 1982). La mayoría de los pacientes con metástasis leptomenígeas tiene una o más de las anomalías del LCR descritas y la sensibilidad aumenta con punciones lumbares repetidas. No obstante, estas alteraciones son inespecíficas, ya que otros tipos de meningitis crónica pueden tener un patrón similar. El hallazgo de células malignas en el LCR es altamente específico para el diagnóstico de invasión neoplásica de las leptomeninges (figura 18-26). Si la primera citología es negativa y se sospecha el diagnóstico, debe repetirse la punción lumbar, ya que tan solo 59% de los pacientes con compromiso leptomenígeo mostrado en la necropsia tiene una citología positiva para células malignas (Glass *et al.*, 1979). De lo anterior se desprende que aunque la presencia de células malignas confirma el diagnóstico de meningitis neoplásica, su ausencia no lo descarta. Por tanto, aquellos casos en los cuales existe evidencia clínica y radiológica de compromiso leptomenígeo deben considerarse como de etiología tumoral, aun en presencia de LCR negativo para células neoplásicas. Aun considerando esto, debe

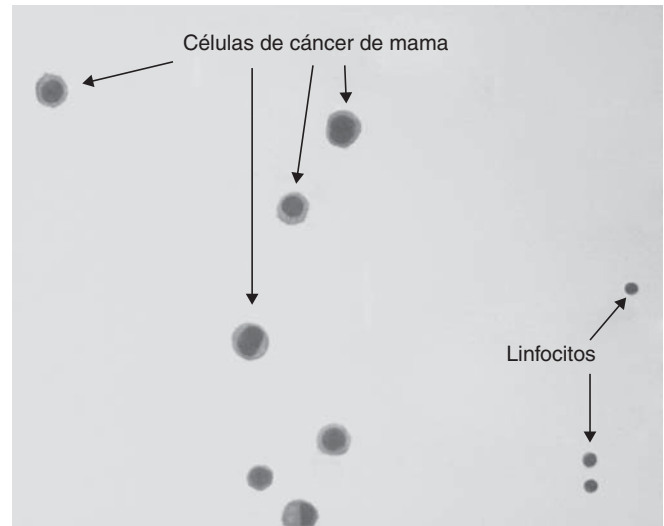


Figura 18-26. Metástasis leptomenígea. El LCR de una paciente con cáncer de mama. Se observan las células neoplásicas en comparación con los linfocitos.

tenerse en cuenta que la sensibilidad del análisis del LCR para la detección de células neoplásicas aumenta en proporción directa con el volumen de líquido y el número de muestras analizadas. Así, aunque la sensibilidad de la primera citología es de sólo 50%, ésta aumenta a 85% cuando se analizan tres o más muestras de LCR. Para minimizar los falsos negativos al estudiar la citología del LCR se recomienda obtener por lo menos 10.5 mL de líquido, procesar la muestra de inmediato, obtenerla de un sitio donde el paciente tenga síntomas y repetir el procedimiento si la primera es negativa (Glantz *et al.*, 1998; Chamberlain *et al.*, 2001).

Las IRM con medio paramagnético ayudan a hacer el diagnóstico. Las anomalías con más frecuencia descritas en estos casos son realce con el medio de contraste de las cisternas, de las leptomeninges y del espacio subependimario, obliteración del espacio cisternal o de los surcos, lesiones nodulares localizadas en el espacio subaracnoideo o dentro de los ventrículos e hidrocefalia comunicante (Freilich *et al.*, 1995). La toma del medio de contraste por los pares craneales es muy sugestiva de esta complicación. En las imágenes de FLAIR se puede observar obliteración de los surcos con aumento de la intensidad del LCR (figura 18-27). En la resonancia de la columna se observan lesiones nodulares distribuidas a lo largo de las raíces nerviosas, en especial, la cauda equina y las leptomeninges (figura 18-28). Por tanto, a pesar que el paciente sólo tenga síntomas localizados se recomienda la obtención de estudios de IRM tanto del cerebro como de la columna espinal.

En cerca de 33% de los casos en que la citología del LCR es negativa, el diagnóstico se puede establecer basados en las IRM y las manifestaciones clínicas sugestivas de metástasis menígeas, una vez que se hayan excluido otras posibles causas de meningitis crónica (Freilich *et al.*, 1995). De la misma manera existen pacientes con citología del

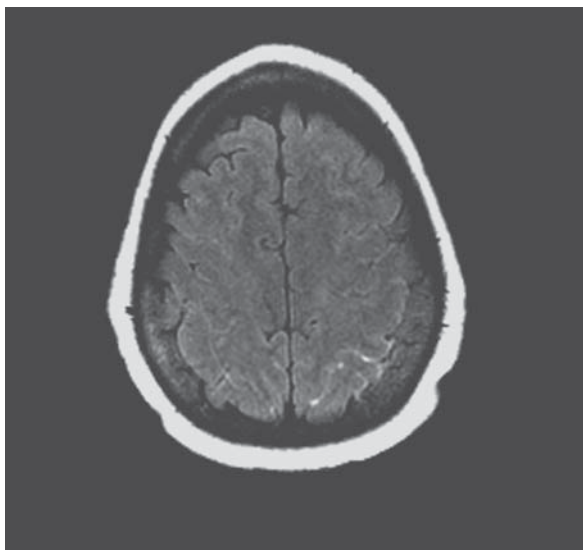


Figura 18-27. Metástasis leptomenígeas. Imágenes por resonancia magnética (IRM) de cerebro con técnica FLAIR en una paciente con antecedentes de cáncer de mama quien presentó una convulsión. Se puede observar la hiperintensidad de los surcos en el hemisferio izquierdo. EL LCR confirmó el diagnóstico.

LCR positiva para metástasis con IRM de la columna completamente normal (Schellinger *et al.*, 1999). Por tanto, la citología del LCR y las IRM se consideran estudios complementarios para establecer el diagnóstico de metástasis leptomenígeas.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes es paliativo y la decisión sobre tratamiento oncológico depende de factores pronósticos de importancia. En los pacientes con buen estado funcional, sin trastorno neurológico fijo y enfermedad sistémica mínima, se recomienda tratamiento con quimioterapia, radioterapia, o ambas. En pacientes que no tienen estas características la posibilidad de que el tratamiento oncológico los beneficie es mínima, y en estos casos se recomienda sólo cuidado paliativo. La supervivencia de estos pacientes con tratamiento es en promedio de 2 a 4.8 meses una vez que se tiene el diagnóstico de meningitis neoplásica (Herrlinger *et al.*, 2004), aunque hay pacientes con leucemia, linfoma y cáncer de mama que pueden tener un mejor pronóstico (Jaekle, 2006). La mediana de la supervivencia sin tratamiento es de 4 a 6 semanas.

El tratamiento del compromiso neoplásico difuso se debe enfocar en todo el neuroeje para erradicar las células malignas. Las bases del tratamiento son la radioterapia, la quimioterapia intratecal y la quimioterapia sistémica. Los esteroides se utilizan con el objetivo de mejorar el dolor y tratar de aliviar síntomas neurológicos, aunque su beneficio no se ha establecido en ningún estudio controlado. La radioterapia se aconseja sobre las áreas de mayor compromiso de acuerdo con las IRM y el estudio clínico. Aunque lo ideal para una enfermedad tan difusa sería irradiar todo el neuroeje, la morbilidad, especialmente la mielosupresión en pacientes que han recibido quimioterapia para el cáncer sistémico, no lo permite. La combinación de radiación y metotrexato, así sea intraventricular, puede



Figura 18-28. Metástasis leptomenígeas. Paciente con cáncer de ovario avanzado quien desarrolló dolor radicular de extremidades inferiores. Las IRM de la columna lumbar sin (A) y con (B) gadolinio mostrando nódulos subaracnoideos.

causar leucoencefalopatía, en especial cuando el medicamento se administra después de la radioterapia.

La colocación quirúrgica de un reservorio para la administración directa al sistema ventricular del agente quimioterapéutico, tiene varias ventajas: fácil acceso al LCR, comodidad para el paciente y mejor distribución del medicamento (Obbens *et al.*, 1985). El metotrexato y el arabinósido de citosina son los agentes utilizados para el tratamiento de metástasis leptomeníngicas. Por desgracia, no hay ningún estudio prospectivo que muestre el beneficio de este tratamiento. Una preparación de liberación prolongada del arabinósido de citosina se ha comparado con el metotrexato en un estudio prospectivo al azar para el tratamiento de metástasis meníngicas de tumores sólidos (Glantz *et al.*, 1999). El beneficio de ambos medicamentos fue similar, aunque la de liberación prolongada tiene la ventaja de menor número de aplicaciones. Un estudio prospectivo pero no controlado sugirió que altas dosis de metotrexato sistémico para el tratamiento de metástasis leptomeníngicas puede ser de más beneficio que el metotrexato intratecal (Glantz *et al.*, 1998).

Metástasis a plexos nerviosos

En el paciente con cáncer, los plexos braquial y lumbosacro se pueden comprometer con frecuencia por enfermedad metastásica. En estos casos puede ser difícil la distinción con la plexopatía por radiación. El diagnóstico temprano y el tratamiento mejoran el dolor y disminuyen la incapacidad que ocasionan estos síndromes neurológicos. Pese a que la clínica y la evolución de las plexopatías son variables, existen numerosas revisiones sobre su historia natural, lo cual permite establecer sus características generales.

Compromiso del plexo braquial

Aunque cualquier neoplasia puede infiltrar el plexo braquial, las más frecuentes son el carcinoma de pulmón, de mama y el linfoma. Debido a que estos tumores invaden el plexo braquial desde abajo, la porción baja del plexo (C7-C8-T1), a diferencia de la plexopatía por radioterapia, es la más comprometida en la mayoría de los pacientes (Kori, 1995). El cuadro clínico se caracteriza por dolor en 80% de los pacientes y por trastorno neurológico cuya distribución varía de acuerdo con la localización de la infiltración neoplásica (Kori *et al.*, 1981). Por lo general, el dolor se inicia en el hombro y se irradia al codo, al área medial del antebrazo y por último al cuarto y quinto dedos de la mano. El paciente lo describe como grave, disestésico, tipo quemazón, con hormigueo y que precede otros síntomas por varias semanas. La debilidad es el último síntoma en aparecer (Patchell y Posner, 1985). El síndrome de Pancoast se caracteriza porque el paciente presenta además del dolor, síndrome de Horner en 50% de los casos, debido a la compresión de tumores primarios o metastásicos localizados en el ápice del pulmón. La presencia del síndrome de Horner es sugestiva de compromiso del plexo y de extensión epidural (Gilbert *et al.*, 1978).

El principal diagnóstico diferencial se establece con la plexopatía inducida por radiación (Kori *et al.*, 1981;

Lederman *et al.*, 1984), especialmente en pacientes con cáncer de mama. La presencia de dolor y el síndrome de Horner son característicos del compromiso metastásico, mientras el linfedema se asocia más a radiación. Las IRM permiten identificar la presencia de cáncer infiltrando el plexo braquial (Lingawi *et al.*, 1999). Los hallazgos más frecuentes son una masa de tejidos blandos que comprime el plexo, extensión paravertebral de esta masa, erosión del cuerpo vertebral y compresión epidural. En los pacientes con fibrosis del plexo por radiación se pueden encontrar anomalías inespecíficas incluyendo la toma del medio de contraste (Lingawi *et al.*, 1999; Hoeller *et al.*, 2004). La electromiografía (EMG) y las velocidades de conducción pueden mostrar el compromiso radicular múltiple.

El tratamiento es oncológico, con radioterapia y quimioterapia, y entre más temprano se haga mejor será el pronóstico de la incapacidad. El síndrome doloroso crónico es muy difícil de manejar y requiere el uso de analgésicos narcóticos y adyuvantes, además de procedimientos neuroablativos. El riesgo de plexopatía braquial secundaria a radiación en pacientes que reciben tratamiento por cáncer de mama persiste quizá por toda la vida y aparece con mayor frecuencia después de cinco años de haber recibido la radioterapia (Bajrovic *et al.*, 2004). El intervalo entre la administración de radioterapia y el desarrollo de la plexopatía varía desde 30 hasta 217 meses, con un promedio de 88 meses y aparece con mayor frecuencia cuando la dosis administrada es superior a 50 cGy. Otras causas de plexopatía braquial en el paciente con cáncer son traumatismo durante la cirugía, infecciones virales y tumores inducidos por radiación.

Compromiso del plexo lumbosacro

La infiltración del plexo lumbosacro es más frecuente que la braquial, especialmente en medios donde existe alta prevalencia de carcinoma cervicouterino en etapa avanzada. Es una de las complicaciones más incapacitantes de los tumores pélvicos, aunque también puede ser secundaria a metástasis de una neoplasia fuera de la pelvis, como cáncer de pulmón o de mama (Jaeckle *et al.*, 1985). El dolor es el síntoma inicial en 70% de los pacientes, pero casi todos lo tienen en el momento del diagnóstico (Jaeckle, 2004). Es descrito como punzada o quemazón, que puede localizarse en la cadera y la región glútea o irradiarse a una de las extremidades inferiores, sin dolor lumbar. Éste mejora con la flexión de la extremidad a nivel de la cadera y se acompaña de debilidad y alteración de la sensibilidad. El compromiso de esfínteres es poco frecuente en la etapa temprana de la enfermedad y ocurre cuando se afecta la porción sacra. La TAC de la pelvis permite hacer el diagnóstico en la mayoría de los pacientes, al mostrar una masa de tejidos blandos que pueden tener erosión ósea. Cuando se sospecha clínicamente una plexopatía lumbosacra por metástasis, pero la TAC es normal, es posible que las IRM sean más sensibles para mostrar el compromiso neoplásico (Taylor *et al.*, 1997). El estudio electromiográfico y de velocidades de conducción ayudan a mostrar el compromiso y a hacer el diagnóstico diferencial con plexopatía por radioterapia (Thomas *et al.*, 1985). El tratamiento es

similar al descrito para el plexo braquial. La administración de dexametasona proporciona una notoria mejoría del dolor. La cordotomía percutánea es un procedimiento muy útil, en especial, cuando el dolor es unilateral, pero el alivio es transitorio.

TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

La quimioterapia y la radioterapia para el tratamiento del cáncer sistémico producen toxicidad sobre el SNC y el sistema nervioso periférico. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable conocer su neurotoxicidad para distinguir estos trastornos de los debidos a metástasis u otras complicaciones no metastásicas. Asimismo, la neurotoxicidad puede ser factor limitante en el aumento de la dosis de un medicamento o en el esquema de radioterapia sobre un área que incluye el sistema nervioso. La combinación de radioterapia y quimioterapia en ciertos casos puede potenciar la toxicidad. Sin embargo, en esta sección se revisan por separado los efectos neurológicos secundarios de la radiación ionizante y de los agentes quimioterapéuticos.

RADIACIÓN

Las complicaciones neurológicas del tratamiento con radiación pueden dividirse en cerebrales, medulares y plexopatías. Aunque se han realizado numerosos estudios con el fin de establecer la dosis y el fraccionamiento que permitan prevenirlas, su incidencia no ha disminuido. Varios factores explican este fenómeno: a) la dosis requerida para tratar un tumor cerebral está muy cerca del umbral que induce daño grave del tejido normal; b) la tolerancia a la radiación varía de modo considerable entre individuos y por esto no es posible determinar la dosis "segura" para toda la población; c) el diagnóstico de radionecrosis se está sospechando con mayor frecuencia, además de disponerse de mejores y nuevas técnicas para confirmar el diagnóstico; d) la combinación de quimioterapia y radioterapia predispone a una mayor toxicidad cerebral (Ruben *et al.*, 2006); y e) al prolongarse la supervivencia o al curarse el cáncer, el paciente que fue irradiado tiene complicaciones que antes no se mostraban porque fallecía en etapas tempranas de la enfermedad.

Complicaciones cerebrales

La encefalopatía aguda, después de la administración de radioterapia al cerebro, ocurre en la primera semana de tratamiento, por lo regular en las primeras 24 h de la primera dosis (Behin *et al.*, 2004). Los síntomas consisten en cefalea, vómito, y en ocasiones exacerbación de las molestias neurológicas previas. La gravedad del cuadro clínico se relaciona con el grado de hipertensión intracraneal y con la dosis aplicada en cada fracción. Su fisiopa-

tología se desconoce, aunque se considera que es la consecuencia de un aumento en el edema cerebral por una mayor permeabilidad de los capilares. El tratamiento consiste en la prevención, utilizando esteroides antes y durante la radioterapia y evitando la administración de altas dosis de radiación en una sola fracción. La complicación temprana tardía ocurre entre las 2 semanas y los 4 meses después del tratamiento, con un pico de incidencia entre el segundo y tercer mes. Su curso es siempre benigno y su aparición no constituye un índice de que el paciente vaya a desarrollar radionecrosis. El paciente puede estar asintomático, o con cambios que se resuelven espontáneamente. Cuando presenta síntomas, los más frecuentes son encefalopatía difusa o síndrome del tallo encefálico con nistagmo, ataxia, vómito y diplejía, que hacen pensar en evolución tumoral.

La complicación tardía de la radioterapia sobre lesiones intracraneales o extracraneales es la radionecrosis. El periodo de latencia entre la radioterapia y la aparición de los síntomas oscila entre los 4 meses y los 24 años (Behin y Delattre, 2004), pero casi todos los pacientes desarrollan síntomas en los primeros tres años. Se considera que es una complicación poco frecuente, pero se desconoce su incidencia exacta; algunos estudios sugieren que ocurre entre 5 y 15% de los pacientes con tumores cerebrales que sobreviven por varios años (Ruben *et al.*, 2006). El mayor uso de la radiocirugía estereotáxica ha resultado en un aumento en la incidencia de esta complicación. La necrosis inferomedial del lóbulo temporal se ha descrito después de radioterapia con fines curativos para carcinoma de rinofaringe, cuando se emplean fracciones mayores de 200 cGy y dosis totales que exceden el límite de tolerancia (Lee *et al.*, 1988). Hay pacientes que han recibido tratamiento concomitante con temozolomida y radiación para gliomas de alto grado que desarrollan una evolución temprana (primeros seis meses después del diagnóstico) en el área de realce del medio paramagnético observado en las IRM, pero cuya patología muestra tejido necrótico (seudoevolución; Chamberlain *et al.*, 2007). Existe una relación directa entre el riesgo de desarrollar radionecrosis y la dosis total y el fraccionamiento de la radioterapia. Otros factores que influyen son las características del individuo y del tumor, al igual que la aplicación concomitante de quimioterapia. La patología se caracteriza por necrosis fibrinoide con hiperplasia endotelial, e inflamación y telangiectasias que afectan en especial la sustancia blanca respetando la corteza. El cuadro clínico es inespecífico y de instauración subaguda. Se sospecha cuando el encéfalo está incluido en el campo de radioterapia, a pesar de que el tumor primario no lo comprometa. El paciente presenta cefalea, cambios de personalidad, un síndrome demencial y déficit neurológico focal. El LCR puede tener aumento de las proteínas con proteína básica de mielina presente. Los cambios radiológicos pueden preceder a los síntomas. Las anomalías en las IRM son inespecíficas aunque pueden ser sugestivas para diferenciar la evolución tumoral (Mullins *et al.*, 2005). Cuando hay recurrencia de un glioma, éste compromete el cuerpo caloso y se encuentran varias áreas nodulares que toman el

medio de contraste. Sin embargo, la única forma de hacer el diagnóstico con certeza es mediante el estudio histológico de la lesión. El tratamiento incluye corticosteroides y resección quirúrgica de la masa necrótica. Se han utilizado la anticoagulación con heparina y la terapia hiperbárica, pero no hay estudios controlados. Recientemente se ha informado el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, para el tratamiento de esta complicación (Gonzalez *et al.*, 2007). El pronóstico depende de lo accesible que sea la masa durante la cirugía, ya que la resección completa puede ser curativa, aunque el riesgo de recurrencia existe. Por tanto, el pronóstico de lesiones difusas o profundas es bastante malo.

Complicaciones de la médula espinal

La complicación temprana tardía de la radioterapia sobre la médula espinal puede ser completamente asintomática y la única anomalía puede ser en los potenciales evocados somatosensoriales (Behin y Delattre, 2004). El signo de Lhermitte, una sensación de "corrientazo" desencadenada con la flexión del cuello y que se inicia en la espalda irradiándose a las extremidades, es la manifestación más frecuente de la radiotoxicidad temprana tardía de la médula espinal. Por lo general, el cuadro clínico es el resultado de la inclusión de la médula espinal cervical y torácica alta en el campo de la radioterapia de un cáncer sistémico. El examen neurológico es normal y los síntomas desaparecen entre 2 y 9 meses después de su inicio. Esta complicación no indica que el paciente vaya a desarrollar necrosis tardía de la médula.

Los factores que determinan la aparición de la mielopatía tardía o crónica progresiva, después de la radioterapia, son los mismos que se mencionaron para el cerebro, a pesar de que algunos estudios sugieren que la tolerancia de la médula espinal es menor que la del cerebro (Schultheiss *et al.*, 1995). El periodo de latencia entre la radioterapia y la aparición de mielopatía está relacionado con la dosis biológica efectiva, y tiene una distribución bimodal, con picos entre los 12 y 14 meses y los 24 y 28 meses (Schultheiss *et al.*, 1984). Se han descrito tres tipos de mielopatía por radioterapia de acuerdo con los cambios histopatológicos. El tipo 1 compromete la sustancia blanca, en el tipo 2 la lesión es de predominio vascular y en el tipo 3 se combinan los dos anteriores. Las lesiones de la sustancia blanca dan síntomas más tempranos y se relacionan con dosis más altas de radiación que las vasculares. Las IRM permiten diferenciar la radiotoxicidad de otras complicaciones neurooncológicas, como metástasis, y muestran una imagen hiperintensa en T2 en el área comprometida. La proteína básica de mielina en el LCR se correlaciona con desmielinización en la mielopatía inducida por radiación. La combinación del cuadro clínico, las IRM y la proteína básica de mielina en el LCR ayudan al diagnóstico de mielopatía por radioterapia.

El cuadro clínico suele ser progresivo hasta la plexia y el diagnóstico diferencial es con metástasis intramedular o mielopatía paraneoplásica (Behin y Delattre, 2004). No hay un tratamiento efectivo, aunque los esteroides

han sido de algún beneficio, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

El término trastornos neurológicos paraneoplásicos (TNP) describe un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar cualquier estructura del sistema nervioso, con más frecuencia asociados con cáncer y que se considera son causados por un proceso de mediación inmunitaria. Sin embargo, no se ha establecido la función del sistema inmunitario en la patogénesis de la enfermedad, excepto en unos pocos casos, como el síndrome "miasteniforme" de Lambert-Eaton (SMLE) en el que los anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDC) son causantes de las manifestaciones clínicas. A pesar de ser raros, se presentan con más frecuencia de lo que se consideraba antes y en la actualidad se están reconociendo nuevos síndromes (Dalmau *et al.*, 2007). En la mayor parte de los casos, el síndrome neurológico precede el diagnóstico del cáncer primario. El diagnóstico y el tratamiento temprano pueden prevenir incapacidad, en especial porque los pacientes pueden tener un pronóstico mejor desde la perspectiva oncológica pero estar gravemente impedidos por la condición neurológica. Por tanto, es necesario que el neurólogo general tenga conocimiento de las manifestaciones clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque es difícil establecer con exactitud la incidencia de síndromes paraneoplásicos del SNC, es inferior a 1% (Graus *et al.*, 2004) y varía de acuerdo con el tumor primario. El cáncer de células pequeñas de pulmón (CCPP) ha sido el cáncer primario más a menudo asociado con estos síndromes, tal vez porque comparte epítopos antigénicos con el sistema nervioso. Cerca de 3% de todos los pacientes con CCPP (Rudnicki *et al.*, 2000) y 0.2% de las pacientes con cáncer de ovario (Abrey *et al.*, 1999) desarrollan un síndrome neurológico paraneoplásico. La incidencia de TNP para otros tipos de tumores es mucho más baja.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TNP es difícil y se basa en la sospecha de la entidad al reconocer el síndrome neurológico, la demostración del cáncer asociado al usar los estudios diagnósticos apropiados, la detección de anticuerpos paraneoplásicos y la exclusión de otras entidades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial.

Síndrome clínico

A pesar de que existen múltiples TNP, ocurren varios síndromes que se consideran clásicos y con criterio diag-

nóstico bien definido. Los síndromes no clásicos son aquellos que se observan por lo común como una manifestación de los desórdenes paraneoplásicos (Graus *et al.*, 2004).

Diagnóstico de cáncer

En 60% de los pacientes cuya primera manifestación del cáncer es el TNP se puede dificultar el diagnóstico del cáncer ya que el tumor puede ser muy pequeño. Las nuevas y mejoradas técnicas de imagenología como la tomografía por emisión de positrones (TEP), permiten una mayor posibilidad de identificar cánceres ocultos, pero aun así hay falsos negativos. En algunos casos, la observación con estudios periódicos es necesaria por varios años antes de que se diagnostique el cáncer subyacente (Mathew *et al.*, 2006).

Identificación de anticuerpos paraneoplásicos

La sensibilidad de la identificación de anticuerpos en TNP es casi de 60% y pueden presentarse en "diluciones" bajas en los pacientes con cáncer pero sin síndrome paraneoplásico. Los anticuerpos pueden ser "bien caracterizados" lo que significa que hay consistencia entre los laboratorios que los miden, asociados con síndromes neurológicos bien definidos y su presencia se correlaciona con cáncer en la mayor parte de los casos (Graus *et al.*, 2004). Existen también anticuerpos que son "parcialmente caracterizados", que no incluyen los criterios anteriores, y anticuerpos que están asociados tanto con los síndromes neurológicos paraneoplásicos y con los no paraneoplásicos (como los anticuerpos CCDC en el SMLE).

SÍNDROMES CLÁSICOS

Cuando el TNP precede el diagnóstico de cáncer, los pacientes son inicialmente evaluados por el neurólogo quien debe sospechar su existencia para reconocer el desorden. Para esta revisión, se describirán las características clínicas de cuatro ejemplos de trastornos neurológicos paraneoplásicos clásicos incluyendo encefalitis límbica, degeneración cerebelar, neuropatía sensorial subaguda y SMLE. Algunas características comunes a los trastornos neurológicos paraneoplásicos clásicos son la presentación subaguda y la evolución rápida que causa limitación importante.

Encefalitis límbica

Como la mayor parte de los TNP, las manifestaciones de la encefalitis límbica tienen un comienzo "insidioso" caracterizado por dificultades de memoria inmediata, cambios de personalidad, confusión, convulsiones focales, irritabilidad y manifestaciones psiquiátricas (Gultekin *et al.*, 2000). Se han descrito síntomas de disfunción hipotalámica como hipertermia, aumento de peso e hipersomnia. Excluyendo los cambios del estado mental, el examen neurológico puede ser normal. No obstante lo anterior, la encefalitis límbica puede ser parte de un proceso más difuso de encefalomieloneuritis. El

LCR muestra inflamación con pleocitosis linfocítica y aumento en la proteinorraquia, y en la producción de inmunoglobulina con bandas oligoclonales e índice de IgG alto (Gultekin *et al.*, 2000). Las IRM del cerebro típicamente muestran prolongación de T2 que afecta el lóbulo medial temporal, a pesar de que las anomalías se pueden extender más allá del lóbulo temporal. El EEG a menudo muestra descargas del lóbulo temporal o sólo un fondo lento. Los tipos de cáncer más frecuentes que causan encefalitis límbica son el cáncer de células pequeñas de pulmón y el cáncer testicular en 60% de los casos (Gultekin *et al.*, 2000). Los anticuerpos que con mayor frecuencia se identifican en pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón y encefalitis límbica son el anti-Hu y el anti-CV2/CRMP5, mientras que en aquellos con cáncer testicular y encefalitis límbica el anticuerpo más común es el anti-Ma2. Recientemente se ha descrito una encefalitis límbica paraneoplásica asociada a los receptores *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA-R) que responden al tratamiento (Dalmau *et al.*, 2007). La encefalitis asociada con el anticuerpo contra el receptor NMDA a menudo se asocia con teratomas del ovario. Los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos subagudos, seguidos rápidamente por convulsiones y alteración de la conciencia, lo que requiere apoyo ventilatorio.

Degeneración cerebelosa subaguda

El mareo, el vértigo, la visión borrosa y la inestabilidad en la marcha son los síntomas iniciales de degeneración cerebelosa en el paciente con TNP, seguidos por ataxia del tronco y apendicular (Shams'ili *et al.*, 2003). Con frecuencia los pacientes desarrollan disartria y disfagia. Las IRM del cerebro pueden ser al inicio normales, pero con frecuencia se observa atrofia cerebelosa. Se detecta cáncer en 84% de los pacientes con degeneración cerebelosa subaguda y un anticuerpo positivo. Los tumores y anticuerpos más a menudo asociados con este síndrome son el de ovario (anti-Yo), de pulmón (anti-Hu), la enfermedad de Hodgkin (anti-tr) y el cáncer de mama (anti-Ri). A diferencia de otros síndromes paraneoplásicos, el anticuerpo anti-Yo ocurre con mayor frecuencia en pacientes que ya tienen el diagnóstico de cáncer de ovario.

Neuronopatía sensorial subaguda

Los pacientes con neuropatía sensorial paraneoplásica presentan adormecimiento y disestesias dolorosas que afectan las extremidades distales, es asimétrica y de evolución rápida. A pesar del predominio de síntomas sensoriales, especialmente del compromiso de la sensación profunda, también se identifica un componente motor en algunos casos. La deficiencia grave de propiocepción ocasiona ataxia sensorial que impide la marcha sometiendo al paciente a una silla de ruedas. En algunos casos la neuropatía sensorial puede ser un componente de un proceso paraneoplásico más difuso de encefalomieloneuritis mientras que en otros se puede asociar solamente a la neuropatía autónoma (Camdessanche *et al.*, 2002). Los estudios electrofisiológicos revelan un patrón axonal

anormal o axonal y desmielinizante. El tipo de cáncer más frecuente es el CCPP que se asocia con el anticuerpo anti-Hu. Otros pacientes con neuropatía y cáncer de células pequeñas de pulmón tienen un anticuerpo anti-CV2/CRMOS positivo, pero en estos casos la neuropatía es usualmente sensorial y motora combinadas.

Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton

Los pacientes con este síndrome desarrollan debilidad proximal, mayor en las piernas que en los brazos, síntomas de disfunción autónoma (sequedad de la boca, hipotensión ortostática, disfunción eréctil) y reflejos disminuidos o ausentes. En el examen neurológico aparecen o se facilitan los reflejos después de una actividad y a menudo los

pacientes se sentirán más fuertes con la actividad física. Los estudios electrofisiológicos revelan un potencial de acción muscular compuesto pequeño con incremento marcado en la respuesta a la estimulación nerviosa rápida. En 60% de los pacientes el síndrome está asociado con cáncer, específicamente el de células pequeñas de pulmón. Las características más frecuentes que se encuentran en los pacientes con este síndrome y un cáncer subyacente incluyen edad avanzada, sexo masculino y evolución rápida de la debilidad (Wirtz *et al.*, 2002).

AGRADECIMIENTOS

Nuestros agradecimientos a Jeanette Fadul por sus comentarios y ayuda con la revisión de este capítulo.

REFERENCIAS

- Abrey LE, Dalmou JO: Neurologic complications of ovarian carcinoma. *Cancer* 1999;85(1):127-133.
- Andrews DW, Scott CB *et al.*: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-1672.
- Aoyama H, Shirato H *et al.*: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-2491.
- Bajrovic A, Rades D *et al.*: Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients? *Radiother Oncol* 2004; 71(3):297-301.
- Balm M, Hammack J: Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996; 53(7):626-632.
- Barker FG, II: Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload. *Cancer* 2004;100(5):999-1007.
- Barker FG II, Curry WT Jr. *et al.*: Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1988 to 2000: the effect of provider caseload and centralization of care. *Neuro Oncol* 2005;7(1):49-63.
- Behin A, Delattre JY: Complications of radiation therapy on the brain and spinal cord. *Semin Neurol* 2004;24(4):405-17.
- Bell D, Chitnavis BP *et al.*: Pilocytic astrocytoma of the adult-clinical features, radiological features and management. *Br J Neurosurg* 2004;18(6):613-616.
- Brandes AA, Franceschi E *et al.*: Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer* 2007;110(9):2035-2041.
- Buhring U, Herrlinger U *et al.*: MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001;57(3):393-396.
- Burkhard C, Di Patre PL *et al.*: A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 2003;98(6):1170-1174.
- Byrne TN, Cascino TL *et al.*: Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol* 1983;1(4):313-317.
- Cairncross G, Berkey B *et al.*: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2707-2714.
- Cairncross JG, Kim JG *et al.*: Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7(6):529-541.
- Camdessanche JP, Antoine JC *et al.*: Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125(Pt 1):166-175.
- Chamberlain MC, Glantz MJ *et al.*: Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007;82(1):81-83.
- Chamberlain MC, Kormanik PA *et al.*: A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro Oncol* 2001;3(1):42-45.
- Chang SC, Lai PH *et al.*: Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clin Imaging* 2002;26(4): 227-236.
- Chaparro MJ, Young RF *et al.*: Multiple spinal meningiomas: a case of 47 distinct lesions in the absence of neurofibromatosis or identified chromosomal abnormality. *Neurosurgery* 1993;32(2):298-301; discussion 301-302.
- Claus EB, Black PM: Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 2006; 106(6):1358-1363.
- Claus EB, Bondy ML *et al.*: Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57(6):1088-1095; discussion 1088-1095.
- Clouston PD, DeAngelis LM *et al.*: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31(3):268-273.
- Constans JP, de Divitiis E *et al.*: Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983;59(1):111-118.
- Corn BW, Marcus SM *et al.*: Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 1997;79(12): 2409-2413.
- Dalmou J, Tuzun E *et al.*: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25-36.

- DeAngelis LM, Delattre JY *et al.*: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39(6):789-796.
- DeAngelis LM, Seiferheld W *et al.*: Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4643-4648.
- Del Charco JO, Bolek TW *et al.*: Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):147-154.
- Delattre JY, Krol G *et al.*: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45(7):741-744.
- Desprechins B, Stadnik T *et al.*: Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *Am J Neuroradiol* 1999;20(7):1252-1257.
- Fadul C, Misulis KE *et al.*: Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 1987;5(7):1107-1115.
- Fadul C, Wood J *et al.*: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988; 38(9):1374-1379.
- Fadul CE, Lemann W *et al.*: Perforation of the gastrointestinal tract in patients receiving steroids for neurologic disease. *Neurology* 1988;38(3):348-352.
- Findlay GF: Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(8):761-768.
- Fine HA, Dear KB *et al.*: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71(8):2585-2597.
- Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43(9):1678-1683.
- Freilich RJ, Krol G *et al.*: Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38(1):51-57.
- Gaspar LE, Scott C *et al.*: Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1001-1006.
- Gilbert RW, Kim JH *et al.*: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3(1):40-51.
- Glantz MJ, Cole BF *et al.*: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82(4):733-739.
- Glantz MJ, Cole BF *et al.*: High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16(4):1561-1567.
- Glantz MJ, Jaeckle KA *et al.*: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3394-3402.
- Glass JP, Melamed M *et al.*: Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29(10):1369-1375.
- Gonzalez J, Kumar AJ *et al.*: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):323-326.
- Graus F, Delattre JY *et al.*: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-1140.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR *et al.*: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123(Pt7):1481-1494.
- Hegi ME, Diserens AC *et al.*: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
- Hempfen C, Weiss E *et al.*: Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322-328.
- Herrlinger U, Förschler H *et al.*: Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004;223(2):167-178.
- Hoeller U, Bonacker M *et al.*: Radiation-induced plexopathy and fibrosis. Is magnetic resonance imaging the adequate diagnostic tool? *Strahlenther Onkol* 2004;180(10):650-654.
- Hug EB, Devries A *et al.*: Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 2000;48(2):151-160.
- Huncharek M, Muscat J: Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 1998;18(2B):1303-1311.
- Husband DJ: Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ* 1998; 317(7150):18-21.
- Husband DJ, Grant KA *et al.*: MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 2001;74(877):15-23.
- Jaeckle KA: Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol* 2004;24(4):385-393.
- Jaeckle KA: Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006;33(3):312-323.
- Jaeckle KA, Young DF *et al.*: The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985;35(1):8-15.
- Jenkin D, Danjoux C *et al.*: Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(6):506-511.
- Jenkins RB, Blair H *et al.*: A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006;66(20):9852-9861.
- Julia-Sape M, Acosta D *et al.*: Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. *J Neurosurg* 2006;105(1):6-14.
- Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC *et al.*: Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95(1):193-202.
- Kallio M, Sankila R *et al.*: Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992;31(1):2-12.
- Keime-Guibert F, Chinot O *et al.*: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527-1535.
- Khaw FM, Worthy SA *et al.*: The appearance on MRI of vertebrae in acute compression of the spinal cord due to metastases. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(5):830-834.
- Kline NE, Sevier N: Solid tumors in children. *J Pediatr Nurs* 2003;18(2):96-102.
- Kori SH: Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1995;9(8):756-760; discussion 765.
- Kori SH, Foley KM *et al.*: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 1981;31(1):45-50.
- Lai R, Rosenblum MK *et al.*: Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002;59(10):1557-1562.

- Lederman RJ, Wilbourn AJ:** Brachial plexopathy: recurrent cancer or radiation? *Neurology* 1984;34(10):1331-1335.
- Lee AW, Ng SH et al.:** Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988;61(8):1535-1542.
- Lingawi SS, Bilbey JH et al.:** MR imaging of brachial plexopathy in breast cancer patients without palpable recurrence. *Skeletal Radiol* 1999;28(6):318-323.
- Loblaw DA, Laperriere NJ et al.:** A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(4):211-217.
- Lynan LM, Lyons MK et al.:** Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(7): 634-638.
- Mahaley MS Jr:** Commentary on diagnosis and surgical management of metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 1987; 4(3):191-193.
- Maranzano E, Bellavita R et al.:** Radiation-induced myelopathy in long-term surviving metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiation Oncol* 2001;60(3):281-288.
- Maranzano E, Latini P:** Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):959-967.
- Maranzano E, Latini P et al.:** Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1996;19(2):179-183.
- Mariani L, Siegenthaler P et al.:** The impact of tumour volume and surgery on the outcome of adults with supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(5):441-448.
- Mathew RM, Cohen AB et al.:** Paraneoplastic cerebellar degeneration: Yo-expressing tumor revealed after a 5-year follow-up with FDG-PET. *J Neurol Sci* 2006;250(1-2):153-155.
- McNeil DE, Cote TR et al.:** Incidence and trends in pediatric malignancies: medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol* 2002;39(3):190-194.
- Mullins ME, Barest GD et al.:** Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2005;26(8): 1967-1972.
- Nadal Desbarats L, Herlidou S et al.:** Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 2003;21(6):645-650.
- Nakhleh RE, Manivel JC et al.:** Central nervous system lymphomas. Immunohistochemical and clinicopathologic study of 26 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113(9):1050-1056.
- Nelson DF, Martz KL et al.:** Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):9-17.
- Obbens EA, Leavens ME et al.:** Ommaya reservoirs in 387 cancer patients: a 15-year experience. *Neurology* 1985;35 (9):1274-1278.
- Olson ME, Chernik NL et al.:** Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. *Arch Neurol* 1974;30(2):122-137.
- Packer RJ, Gajjar A et al.:** Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4202-4208.
- Patchell RA, Posner JB:** Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985;3(4):729-750.
- Patchell RA, Tibbs PA et al.:** Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-1489.
- Patchell RA, Tibbs PA et al.:** Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643-648.
- Patchell RA, Tibbs PA et al.:** A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
- Perry A, Gutmann DH et al.:** Molecular pathogenesis of meningiomas. *J Neurooncol* 2004;70(2):183-202.
- Perry J, Laperriere N et al.:** Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2007;34(4):402-410.
- Posner JB, Chernik NL:** Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579-592.
- Rades D, Fehlaue F et al.:** Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3388-3393.
- Rades D, Stalpers LJ et al.:** Comparison of 1 x 8 Gy and 10 x 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):514-518.
- Rades D, Stalpers LJ et al.:** Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366-3375.
- Raimondi AJ, Tomita T:** Medulloblastoma in childhood: comparative results of partial and total resection. *Childs Brain* 1979;5(3):310-328.
- Reni M, Ferreri AJ et al.:** Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):419-425.
- Ruben JD, Dally M et al.:** Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):499-508.
- Rudnicki SA, Dalmau J:** Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000;23 (12):1800-1818.
- Sanai N, Alvarez-Buylla A et al.:** Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 2005;353(8):811-822.
- Schankin CJ, Ferrari U et al.:** Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia* 2007;27(8):904-911.
- Schellinger PD, Meinck HM et al.:** Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999;44(3):275-281.
- Schiff D, O'Neill BP et al.:** Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997;49(2):452-456.
- Schultheiss TE, Higgins EM et al.:** The latent period in clinical radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(7):1109-1115.
- Schultheiss TE, Kun LE et al.:** Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1093-1112.
- Shams'ili S, Grefkens J et al.:** Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126(Pt6):1409-1418.
- Shaw E, Arusell R et al.:** Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central

- Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2267-2276.
- Slotman B, Faivre-Finn C et al.:** Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-672.
- Soffiotti R, Cornu P et al.:** EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(7):674-681.
- Sorensen S, Helweg-Larsen S et al.:** Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-27.
- Stafford SL, Perry A et al.:** Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1988;73(10):936-942.
- Stuer C, Vilz B et al.:** Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults. *Cancer* 2007;110(12):2799-2808.
- Stupp R, Mason WP et al.:** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-996.
- Stupp R, Reni et al.:** Anaplastic astrocytoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(1):72-80.
- Suwanwela N, Phanthumchinda K et al.:** Headache in brain tumor: a cross-sectional study. *Headache* 1994;34(7):435-438.
- Sznajder L, Abrahams C et al.:** Multiple schwannomas and meningiomas associated with irradiation in childhood. *Arch Intern Med* 1996;156(16):1873-1878.
- Taylor BV, Kimmel DW et al.:** Magnetic resonance imaging in cancer-related lumbosacral plexopathy. *Mayo Clin Proc* 1997;72(9):823-829.
- Thomas JE, Cascino TL et al.:** Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology* 1985;35(1):1-7.
- Tsao MN, Lloyd N et al.:** Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003869, 2006.
- Van den Bent MJ, Afra D et al.:** Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366(9490):985-990.
- Van den Bent MJ, Carpentier AF et al.:** Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715-2722.
- Veitch CJ, Haaxma-Reiche H et al.:** Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-590.
- Veitch CJ, Haaxma-Reiche H et al.:** Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39(9):1255-1257.
- Vredenburg JJ, Desjardins A et al.:** Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4722-4729.
- Walker MD, Alexander E Jr et al.:** Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49(3):333-343.
- Walker MD, Green SB et al.:** Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303(23):1323-1329.
- Wasserstrom WR, Glass JP et al.:** Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49(4):759-772.
- Wirtz PW, Smallegange TM et al.:** Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(4):359-363.
- Wrensch M, Minn Y et al.:** Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002;4(4):278-299.
- Yano S, Kuratsu J:** Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4):538-543.
- Yau T, Swanton C et al.:** Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 2006;45(2):196-201.
- Young RF, Post EM et al.:** Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53(6):741-748.
- Zeltzer PM, Boyett JM et al.:** Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17(3):832-845.

Jorge Kattah, Luis Mejico, Sergio Carmona

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA DEL SISTEMA VISUAL

El objetivo de la primera parte de este capítulo es presentar una metodología básica para el examen de la visión. Con el uso de unas pocas herramientas, el especialista debe ser capaz de definir con precisión el estado de la visión periférica y central en un paciente. Dentro del espectro de luz visible, el reflejo de los rayos del sol en los objetos alcanza el ojo y desencadena una serie de reacciones fotoquímicas que producen la transmisión de un impulso eléctrico a lo largo de la vía visual. Es importante mencionar que las imágenes son invertidas por la lente ocular, de manera que el campo visual superior es proyectado hacia la parte inferior de la retina, mientras que el campo visual inferior lo es hacia la parte superior de ésta. La porción nasal del campo visual es vista por la retina temporal, en tanto que el campo visual temporal es proyectado hacia la porción nasal de la retina. Esta consideración es esencial para la localización y el análisis de cualquier defecto visual. Para la exploración del sistema visual es fundamental dividir la visión en central y periférica; la visión central se refiere a la función del polo posterior del ojo. Incluye la mácula, el nervio óptico y la retina central. El resto de la retina se considera como "retina periférica".

EVALUACIÓN DE LA VISIÓN CENTRAL

Los siguientes parámetros deben incluirse para la evaluación de la visión central: agudeza visual, percepción del color, reacción pupilar y campos visuales.

Agudeza visual

De manera ideal, la agudeza visual se debe explorar utilizando una tabla de Snellen. Sin embargo, debido a que no está siempre disponible, es mejor usar la tabla de visión cercana de Rosenbaum, la cual en la mayor parte de los

casos se correlaciona muy bien con la agudeza visual a la distancia. La visión cercana es medida en unidades Jaeger -unidades J-. La tabla de visión cercana tiene los equivalentes de visión a la distancia y es una forma muy útil para examinar la agudeza visual al lado de la cama del paciente. En algunos casos, mirar a través de un agujero del tamaño de un alfiler -agujero estenoico- puede mejorar la agudeza visual, en particular cuando se está examinando la visión a la distancia. Esta maniobra debe utilizarse en cualquier paciente con disminución parcial de la agudeza visual. La mejoría de la agudeza visual cuando el paciente mira a través del agujero estenoico sugiere un error de refracción como posible causa del problema.

Percepción del color

La percepción del color idealmente debe evaluarse mediante las tablas de Ishihara o las de color pseudoisocromático. El examinador debe buscar primero defectos en la percepción de los colores rojo y verde. Se pueden encontrar defectos bilaterales en la percepción de estos colores en pacientes con deficiencia congénita, ligada al cromosoma X. La pérdida unilateral de la percepción de los colores rojo y verde se relaciona con más frecuencia con neuropatía óptica adquirida. En algunos casos, debe evaluarse la percepción subjetiva de la intensidad del color rojo. Cuando esta percepción está disminuida -desaturación del color- debe pensarse en una neuropatía óptica adquirida. Esta técnica se correlaciona bien con la habilidad para identificar de manera correcta las tablas de colores.

Reacción pupilar

El comportamiento de la pupila durante el examen de estimulación pupilar repetitiva y alterna (véase capítulo *Examen neurológico*) es muy importante en la evaluación del sistema visual aferente. En condiciones normales, los reflejos luminosos directo y consensual son matemáticamente idénticos, debido a que hay una decusación de la mitad de las fibras fotomotoras de cada nervio óptico,

que luego hacen sinapsis con las neuronas del núcleo de Edinger-Westphal de ambos lados, ipsilateral y contralateral. Así, la estimulación de un ojo con una luz brillante produce una contracción similar de las pupilas ipsilateral y contralateral. Las fibras que originan la reacción pupilar a la luz se distribuyen de manera difusa en toda la retina y, por lo tanto, es menos probable que sean afectadas por una lesión única. En contraste, esas fibras se agrupan en el nervio óptico, en donde es más probable que sean afectadas por una lesión única. Marcus Gunn describió por primera vez la dilatación paradójica de la pupila en pacientes con neuropatía óptica unilateral o asimétrica. Él notó una dilatación pupilar paradójica durante la estimulación pupilar repetitiva y alterna, ipsilateral al nervio óptico afectado. Este signo indica neuropatía óptica -defecto pupilar aferente o DPA-. Es obvio que una asimetría es necesaria para identificar la presencia o ausencia de una neuropatía óptica. Lesiones simétricas bilaterales del nervio óptico se relacionan con una reacción pupilar directa a la luz muy lenta y no con un defecto pupilar aferente.

Campos visuales

La exploración de los campos visuales se realiza al lado de la cama del paciente, utilizando el método de confrontación. Para ello se recomienda el examen monocular de cada cuadrante, mientras el paciente fija la mirada en la nariz del examinador. Para determinar la presencia de extinción visual, los cuadrantes nasales y temporales se revisan de manera simultánea. Se debe utilizar una pantalla tangente para examinar el campo visual central. El estudio del campo visual cinético usando un campímetro de Goldman, al igual que una perimetría estática, permite un mapeo cuidadoso de los campos visuales periférico y central, respectivamente.

Los defectos monoculares se deben a lesiones unilaterales que afectan uno de los ojos o de los nervios ópticos. Los defectos bilaterales pueden clasificarse como binasales, bitemporales y homónimos. Mientras que los defectos bilaterales del campo visual (en especial los escotomas centrales) pueden deberse a alteración bilateral de la mácula o del nervio óptico, una lesión única puede ocasionar un defecto del campo visual temporal que es un signo muy específico y sensible de una lesión quiasmática. Esto es cierto para defectos tanto binoculares como monoculares. Los defectos binasales suelen ser resultado de glaucoma crónico de ángulo abierto (defecto visual en arco *-arcuato-* de Bjerrum). Los defectos homónimos del campo visual se asocian a lesiones de la vía óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual. Rara vez puede observarse una pérdida monocular de la visión (defecto monocular temporal con forma de media luna *-temporal crescent-*) en presencia de lesiones contralaterales del lóbulo occipital anterior. En algunas ocasiones, pueden encontrarse desaturaciones del color rojo monoculares o bitemporales al evaluarse mediante el método de confrontación utilizando objetos rojos. En este caso, los síntomas monoculares se asocian con neuropatías ópticas, y la desaturación bitemporal lo hace con

signos de lesión quiasmática. La perimetría automática es de gran valor en pacientes con tumores hipofisarios. Dado que consume tiempo, este estudio requiere que el paciente tenga una atención normal, lo cual generalmente no es un problema en personas con tumores hipofisarios. El estudio del campo visual cinético con un campímetro de Goldman puede estar indicado en muchos casos y ser más adecuado en enfermos que no cooperen con la realización del examen. La evaluación computarizada del campo visual (campimetría computarizada) es muy útil en pacientes con tumores hipofisarios. En los últimos 20 años esta prueba ha surgido como la forma preferida de evaluar el campo visual periférico.

Las unidades de Humphrey y Octopus son las más conocidas en este momento. Ambas unidades son reproducibles, sensibles y estandarizadas para evaluar la visión periférica. De manera simple, la campimetría computarizada consiste en examinar la respuesta de un sujeto a diferentes objetos en el campo visual periférico mientras se fija la visión en un punto central. El principio fundamental en la perimetría estática automatizada consiste en evaluar la percepción visual de objetos estáticos de tamaño constante y la variación en la intensidad de diferentes posiciones que se presentan como valores del umbral de intensidad en cualquier localización examinada. El umbral se define como la intensidad del estímulo necesaria para que haya una probabilidad del 50% de que éste sea observada.

La campimetría computarizada mide la sensibilidad diferencial de la luz entre los estímulos presentados en un fondo constantemente iluminado. El programa de la computadora permite mostrar los resultados obtenidos en forma numérica y como tonos de grises. Esta prueba provee un índice de confiabilidad de pérdida de fijación, y de respuestas de tipo falso positivo o negativo. La campimetría por confrontación tiene diferentes programas, entre ellos uno que provee información adicional al comparar las respuestas del paciente con las de un sujeto "normal" de la misma edad, en cada localización (desviación total) y en la desviación promedio. El uso de la perimetría automatizada se recomienda en pacientes con alteración macular, neuropatía óptica y síndromes quiasmáticos.

PÉRDIDA VISUAL AGUDA

A continuación se describe el procedimiento para valorar al paciente con pérdida aguda de la visión. Las preguntas más importantes en la evaluación inicial deben incluir: ¿la pérdida visual es monocular o binocular? y ¿la pérdida de visión está relacionada con causas ópticas o neurales, o con una combinación de las dos?. Las dos causas, ópticas y neurales, reducen la visión central y probablemente la visión para el color. Las causas más frecuentes de pérdida monocular de la visión de origen óptico son opacificación de la córnea, hifema, cataratas y hemorragias vítreas. Anormalidades obvias son diagnosti-

casas después de la simple observación o con el uso de un oftalmoscopio directo. No obstante, se requiere una exploración oftalmológica a fondo ante la presencia de anomalías más sutiles. El examen con una lámpara de hendidura o con un oftalmoscopio indirecto suele ser necesario para lograr un diagnóstico correcto. La presencia de un defecto pupilar aferente es a menudo signo de un probable componente neural como causa de la pérdida de la visión. A continuación se exponen algunas de las causas más frecuentes de pérdida visual monocular aguda.

GLAUCOMA AGUDO DE ÁNGULO CERRADO

Los signos y síntomas más comunes en estos casos son: dolor ocular -monocular o binocular-, pérdida de la visión, congestión conjuntival con opacificación de la córnea, y la presencia de una pupila dilatada y fija con aumento de la presión ocular. Además de lo anterior, en ocasiones es posible encontrar pulsaciones espontáneas de la arteria central de la retina. Este síndrome ocurre en personas con predisposición anatómica a un ángulo estrecho de drenaje. La dilatación pupilar puede producir bloqueo del fluido acuoso en su vía hacia el conducto de Schlemms con subsecuente hipertensión intraocular. En muchas ocasiones, esos pacientes inicialmente se diagnostican de manera errónea en el servicio de urgencias como afectados por un aneurisma de la arteria comunicante posterior y hemorragia subaracnoidea debido a la presencia de dolor ocular, cefalea hemisférica, náuseas y el hallazgo de una pupila dilatada y fija. La opacificación de la córnea, la pérdida visual y el aumento en el tono a la palpación del globo ocular deben alertar al examinador, quien debe medir la presión ocular y considerar el diagnóstico de glaucoma. En la mayor parte de los casos, el síndrome es unilateral. Un diagnóstico demorado puede llevar a oclusión de la arteria central de la retina con pérdida visual permanente.

HEMORRAGIA VÍTREA

Con frecuencia es el resultado de una retinopatía diabética proliferativa, traumatismo y neovascularización; en ocasiones, es secundaria al síndrome de Terson -hemorragia vítrea secundaria a una hemorragia subaracnoidea-. El paciente describe cuerpos flotantes cuando la hemorragia es moderada, o pérdida visual profunda si ésta es profusa. En el examen de estas personas se encuentra disminución del reflejo retiniano a la luz, al igual que una imposibilidad para visualizar el fondo de ojo. La mayor parte de estos casos se resuelve espontáneamente. Sin embargo, en ocasiones es necesario realizar una vitrectomía.

DESPRENDIMIENTO DE LA RETINA

El traumatismo, la cirugía ocular, la miopía alta y el antecedente de desprendimiento de retina se asocian frecuentemente con esta entidad. Se pueden observar

fotopsias relacionadas con desprendimientos de la retina y deben ser diferenciadas de las producidas con mayor frecuencia por desprendimientos del vítreo, las cuales son precipitadas por movimientos de los ojos. En estos casos se recomienda una consulta con el oftalmólogo. El área de desprendimiento de la retina puede crear un velo o sombra en el campo visual.

NEUROPATÍA ÓPTICA

Las causas neurales más frecuentes de pérdida monocular de la visión incluyen neuropatías ópticas y maculopatías. En el cuadro 19-1 se resumen las principales diferencias entre estas dos entidades.

NEURITIS ÓPTICA

El uso del término neuritis óptica se reserva usualmente para episodios desmielinizantes agudos primarios, idiopáticos o asociados a esclerosis múltiple (EM), aunque también puede ser utilizado para otras formas de inflamación del nervio óptico. El perfil clínico de la neuritis óptica desmielinizante aguda se estudia en detalle en el *Optic Neuritis Treatment Trial -ONTT-* (Beck *et al.*, 1992). De manera característica, la presentación es monocular y el paciente presenta dolor con el movimiento del ojo. Hay disminución progresiva de la visión, la cual es generalmente peor los primeros dos meses desde el inicio de los síntomas. La visión puede estar limitada hasta el punto de sólo percibir la luz o permitir sólo el conteo de los dedos. Durante las semanas siguientes, la visión retorna en 90% de los casos en forma gradual a niveles muy cercanos a los normales para el paciente. En una tercera parte de los casos, el examen oftalmoscópico demuestra edema del disco óptico, y en los demás casos, el proceso inflamatorio afecta la porción retrobulbar del nervio. En estos pacientes, la apariencia del disco óptico es normal. En ambos casos es posible encontrar atrofia óptica después de cinco o seis semanas. En estas personas se puede encontrar una variedad de escotomas centrales que producen defectos visuales, por lo general altitudinales y rara vez hemianópticos (Keltner *et al.*, 1993). Algunos pacientes notan oscurecimiento transitorio de la visión en el ojo afectado cuando la temperatura corporal aumenta en situaciones tales como el ejercicio, al bañarse o en estados febriles; denominada fenómeno de Uhthoff.

Cuadro 19-1. Diferencias entre neuropatía óptica y maculopatías

Maculopatías	Neuropatía óptica
Rara vez dolorosa	Algunas veces dolorosa
Puede causar distorsión visual	No hay distorsión visual
La visión se recupera lentamente después del estímulo con una luz brillante	No hay fotostreps
La visión puede empeorar con el agujero estenopeico	El agujero estenopeico no afecta la visión

El pronóstico visual para estos pacientes a los 6 y a los 12 meses no se modifica por el uso de metilprednisolona intravenosa -1 g/día durante 3 días-. Sin embargo, la rapidez de recuperación es mayor entre los pacientes tratados que entre los que no reciben tratamiento (Beck *et al.*, 1993). La mayor rapidez de recuperación es una razón para tratar estos individuos en casos selectivos. En contraste, los sujetos que recibieron prednisona oral para el tratamiento de la neuritis óptica no mostraron mejoría alguna en este estudio. Por el contrario, ellos tuvieron una mayor incidencia de neuritis óptica recurrente tanto en el ojo sintomático como en el contralateral cuando fueron comparados con pacientes que no recibieron tratamiento (Beck *et al.*, 1993). Los estudios de imágenes por resonancia magnética -IRM- del cerebro fueron anormales en un grupo de pacientes que después presentaron signos clínicos de EM. Las IRM se constituyeron en la mejor prueba para identificar personas con alto riesgo para desarrollar EM. En ese grupo de pacientes, el uso de metilprednisolona demostró ser útil. En el mismo estudio, ONTT, se encontró que la aparición de EM en el grupo de personas que recibió metilprednisolona se retrasó en al menos dos años cuando se comparó con el grupo de pacientes que no recibió ninguna forma de tratamiento (Beck *et al.*, 1993; Chrousos *et al.*, 1993). El riesgo asociado con la administración de dosis altas de esteroides a personas del grupo de edad de los pacientes afectados por neuritis óptica y EM es mínimo (Hayreh, 1969). Los pacientes del ONTT con por lo menos una lesión cerebral de 3 mm o más de diámetro en la IRM inicial, tuvieron un riesgo de presentar EM clínica en 10 años del 56%, mientras que en aquellos con IRM normal sólo fue de 22% (Beck *et al.*, 2003). Estos investigadores también descubrieron que pacientes con edema de papila intenso, o con hemorragias o exudados al momento de la presentación aguda, tuvieron un riesgo muy pequeño de desarrollar EM, lo cual hace hincapié en la importancia del examen oftalmoscópico temprano. Varios estudios han demostrado que iniciar tratamiento con inmunomoduladores inmediatamente después del episodio de neuritis óptica desmielinizante aguda en pacientes con alto riesgo de EM, pospone el comienzo de esta enfermedad (Jacobs *et al.*, 2000; Comi *et al.*, 2001; Kappo *et al.*, 2006).

NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR

La irrigación vascular del nervio óptico está dada principalmente por las arterias ciliares cortas que forman una región de irrigación limítrofe en la porción prelaminar del nervio (Schneider *et al.*, 1971). La oclusión de esos pequeños vasos produce infarto de la cabeza del nervio óptico -neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA)-. Debido a que la zona de irrigación limítrofe del nervio óptico es muy variable, el cuadro clínico de NOIA no es uniforme y pueden presentarse diferentes grados de pérdida de la visión central y periférica. Hay dos clases mayores de NOIA: la variante arterítica asociada con la arteritis de células gigantes y la variante no arterítica relacionada con aterosclerosis.

En la variante arterítica, la pérdida visual es por lo general severa y la ceguera total, pese a tratamiento adecuado, no es infrecuente. Sólo 15% de los pacientes muestra una mejoría modesta con la administración de esteroides (Liu *et al.*, 1994). El tratamiento debe comen-zarse de urgencia para prevenir la pérdida de visión en el ojo no afectado, el cual se encuentra en alto riesgo de volverse sintomático en un corto periodo. Los esteroides suelen tener buenos resultados para proteger el ojo no afectado al igual que para prevenir y tratar otras complicaciones de la arteritis de células gigantes.

La variante aterosclerótica tiene en general un efecto visual menos devastador (Boghen y Glaser, 1975; Wray, 1993). Posiblemente, el estrechamiento progresivo y crítico de las arterias ciliares cortas, combinado con factores sistémicos como hipotensión, anemia, efecto de medicaciones, entre otros, causan isquemia del nervio. En el estado agudo se encuentra disminución de la agudeza visual y un defecto visual altitudinal, por lo común nasal. El examen oftalmoscópico demuestra elevación de la cabeza del nervio óptico. En algunas ocasiones es posible encontrar edema pálido del disco y, con alguna frecuencia, hemorragias satélites en astilla. No hay un tratamiento específico. Sin embargo, en algunos casos está indicado un esquema corto de esteroides, en particular si hay pérdida visual progresiva. En el cuadro 19-2 se resumen las diferencias más importantes entre las dos formas de NOIA.

NEUROPATÍA ÓPTICA COMPRESIVA E INFILTRATIVA

La característica de la neuropatía óptica compresiva e infiltrativa es la pérdida lentamente progresiva de la visión en uno o ambos ojos. El quiasma óptico resulta afectado con mucha frecuencia (figura 19-1). Esta pérdida lenta y progresiva de la visión contrasta con la presentación aguda de la neuropatía óptica isquémica anterior y de la neuritis óptica. El nervio óptico tiene tres localizaciones anatómicas principales: orbitaria, intracanalicular e intracraneal. Las lesiones que dañan la órbita por lo general se relacionan con proptosis. Lesiones posteriores que afectan el ápex de la órbita por lo común se relacionan con pérdida de la visión, oftalmoplejía y proptosis. Las lesiones que alteran el conducto óptico o la porción intracraneal del nervio con frecuencia afectan también la

Cuadro 19-2. Diferencias entre las distintas formas de neuropatía óptica isquémica anterior

	No arterítica	Arterítica
Pérdida de la visión	Parcial	Usualmente total
Defecto del campo visual	Altitudinal	Total
Edad	Sexagenarios	Octagenarios
Hipertensión arterial	Significativa o grave	No frecuente
Velocidad de sedimentación globular	No incrementada	Muy incrementada
Disco óptico pequeño en el ojo contralateral	Frecuente	Infrecuente

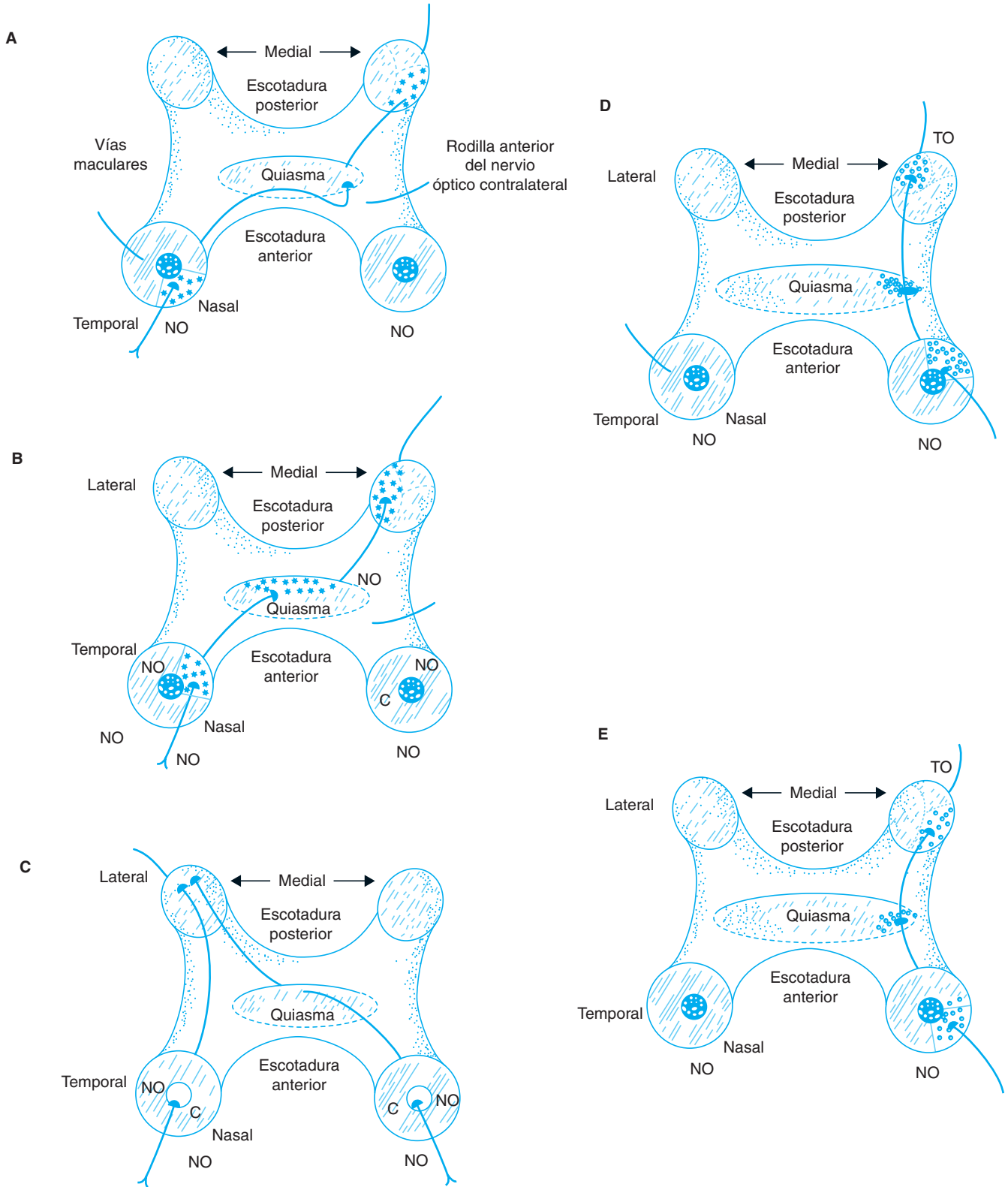


Figura 19-1. Anatomía del quiasma óptico. Obsérvese el compromiso quiasmático anterior (A), medio (B) y posterior (C), el compromiso del nervio óptico y quiasma (D), y el compromiso del nervio óptico, quiasma y tracto óptico (E). NO, nervio óptico; TO, tracto óptico.

parte anterior del quiasma. En estos casos es posible encontrar atrofia óptica o edema del disco. No obstante, con alguna frecuencia el disco óptico puede aparecer normal. En casos muy crónicos también se pueden observar cortocircuitos venosos optociliares.

En pacientes pediátricos se observan con frecuencia hemangiomas cavernosos y gliomas del nervio óptico. En adultos jóvenes, otras posibilidades, además de hemangiomas cavernosos, son meningiomas de la envoltura del nervio óptico y meningiomas del ala del esfenoides, tumores orbitarios primarios y lesiones metastásicas, particularmente linfomas. En el diagnóstico diferencial también deben considerarse lesiones de la faringe y de los senos paranasales, incluyendo mucocelos. Aquí, debe recordarse que enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis con frecuencia afectan el nervio óptico, incluso en ausencia de otras manifestaciones sistémicas. El tratamiento de lesiones intrínsecas del nervio óptico suele ser conservador. La radioterapia está indicada si la pérdida de la visión es progresiva y si se observa algún indicio que sugiera afección del ojo contralateral. La decisión debe tomarse con base en los datos clínicos y radiográficos.

LESIONES QUIASMÁTICAS

SÍNTOMAS MÁS FRECUENTEMENTE OBSERVADOS EN PACIENTES CON LESIONES QUIASMÁTICAS SECUNDARIAS A TUMORES HIPOFISARIOS

Síntomas visuales. En estos pacientes es común la pérdida lenta y progresiva de la visión que afecta uno o ambos ojos (cuadro 19-1). No obstante, en ocasiones la pérdida de la visión es aguda. No es raro que los pacientes noten una disminución en la agudeza visual de un ojo hasta que cierran el ojo contrario y, por lo tanto, son incapaces de determinar el inicio exacto de los síntomas. También puede presentarse una disminución en la percepción del brillo de manera monocular o binocular o una mala percepción del color. Asimismo, se puede encontrar un defecto del campo visual periférico. Debido a que los adenomas hipofisarios son de crecimiento lento, es posible encontrar "defectos visuales silentes" en pacientes con macroadenomas; por lo tanto, es importante realizar una evaluación neurooftalmológica cuidadosa en todos los pacientes con lesiones hipofisarias.

Síntomas oculomotores. Los pacientes con extensión lateral de los adenomas presentan ptosis y diplopía. Estos síntomas pueden encontrarse de manera aislada o en conjunto con pérdidas del campo visual, y por lo general son lentamente progresivos.

Cefalea. Los tumores hipofisarios grandes pueden ejercer un efecto de masa sobre el diafragma selar y el seno cavernoso, lo que lleva al estiramiento de la duramadre, en primera instancia, y compresión nerviosa después. Sin embargo, puede haber cefalea aun sin compresión de

estas estructuras y probablemente como resultado de las anomalías endocrinas asociadas. Esto es en especial cierto en pacientes con historia de migraña (Beck, 1993). Los pacientes con apoplejía hipofisaria pueden describir cefalea y dolor cervical explosivo.

HALLAZGOS MÁS FRECUENTES EN EL EXAMEN NEUROOFTALMOLÓGICO DE PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS

Agudeza visual. El paciente con un adenoma hipofisario puede presentarse con pérdida unilateral o bilateral de la agudeza visual, la cual, cuando es bilateral, suele ser asimétrica.

Visión del color. En pacientes con adenomas hipofisarios es frecuente encontrar al utilizar las tablas de Ishihara una discriminación deficiente unilateral o bilateral de los colores verde y rojo, o las tablas seudocromáticas. La campimetría por confrontación, utilizando el método de dos objetos rojos, puede detectar desaturaciones del color rojo en el campo temporal. Éste es un signo valioso y específico para la detección de lesiones quiasmáticas.

Pupilas. La exploración pupilar es muy importante en pacientes con tumores hipofisarios. De acuerdo a esto, puede observarse anisocoria asociada con trastornos simpáticos y parasimpáticos. La reacción a la luz puede verse afectada en uno o ambos ojos. Los defectos pupilares afe-rentes son relativamente infrecuentes, incluso teniendo en cuenta que la pérdida de la agudeza visual o los defectos del campo visual suelen ser asimétricos. La reacción al estímulo luminoso puede verse disminuida como resultado de una alteración parcial o completa del III par craneal (pérdida de la función eferente -función parasimpática-). En este caso, el tamaño pupilar es de aproximadamente 4 a 5 mm, contrario a los 8 mm asociados a lesiones del III par craneal que ocurren en otras regiones del neuroeje.

Defectos del campo visual

Las anomalías del campo visual que afectan el quiasma, pueden clasificarse topográficamente de tres formas diferentes: síndrome quiasmático anterior o escotoma de la unión, síndrome quiasmático medio, y síndrome quiasmático posterior.

Síndrome quiasmático anterior

Este síndrome puede definirse como un escotoma central en un ojo y un defecto monocular temporal en el ojo contralateral (figura 19-1). Como ya se ha mencionado, esta anomalía del campo visual se presenta en pacientes con adenomas de tamaño relativamente grande. El síndrome quiasmático anterior por lo general es causado por compresión extrínseca del nervio óptico y del quiasma por una masa. Otras causas de este síndrome son aneurismas de la arteria oftálmica y meningiomas selares y paraselares. De manera infrecuente es posible encontrar una placa desmielinizante en esta localización. En estos

casos, el uso de IRM del nervio es útil para esclarecer el diagnóstico diferencial. La rodilla de Willebrand existe solamente como un artefacto anatómico después de una enucleación unilateral. Experimentos en animales indican claramente que la rodilla solamente se ve después de una enucleación unilateral, ya que las fibras cruzadas, provenientes del lado normal producen compresión de las fibras atroficas en el lado de la enucleación. No obstante, lesiones tumorales o aneurismas anteriores al quiasma pueden producir un cuadro de compresión unilateral del nervio óptico y del quiasma con defecto temporal unilateral contralateral.

Síndrome quiasmático medio

El síndrome quiasmático medio se caracteriza por el desarrollo de hemianopsia bitemporal por la compresión de las fibras nasales procedente de ambos ojos que se cruzan en el quiasma. También pueden observarse cuadrantoanopsias, típicamente superiores y temporales. La causa de este síndrome es por lo general un adenoma hipofisario, y en estos casos por lo común es el campo visual superior el que resulta afectado más temprano. No obstante, debido a que hay un gran número de variaciones anatómicas significativas en la relación entre la silla turca y el quiasma óptico, el cuadro clínico observado en estos casos puede ser muy variado. Como parámetro general, cualquier defecto visual temporal que comprometa hasta la línea media, sin afectar la mitad nasal del campo visual, debe considerarse como un síndrome quiasmático medio, incluso si es monocular.

Síndrome quiasmático posterior

Debido a que las fibras maculares nasales son las últimas en decusar, lesiones que afectan la porción posterior del quiasma tienden a producir escotomas temporales. En algunos pacientes con alteración del quiasma óptico es posible encontrar un defecto homónimo incongruo debido a la compresión del tracto óptico, que se manifiesta por un defecto nasal en un ojo y compromiso del campo temporal, con una forma muy diferente, en el ojo contralateral, hemianopsia homónima.

La mayor parte de las lesiones que afectan el quiasma óptico corresponde a tumores hipofisarios. El pronóstico visual y endocrino de estos pacientes suele depender de la prontitud del diagnóstico. Los prolactinomas, el tipo más común de tumor hipofisario, responden muy bien al tratamiento con agonistas dopaminérgicos orales como bromocriptina o carbegolina. Por último, defectos visuales binasales no son producidos por lesiones quiasmáticas. Éstos se observan con mayor frecuencia en pacientes con glaucoma crónico y neuropatía óptica isquémica anterior.

Examen oculomotor

Los pacientes con tumores hipofisarios pueden presentar oftalmoparesis y oftalmoplejía; asimismo, pueden manifestar diplopía. Es posible encontrar alteraciones aisladas del III y IV pares craneales. Es frecuente que ambos nervios estén afectados simultáneamente. Mientras que un inicio

insidioso es más común, también se observan casos en los que los síntomas son indistinguibles de aquellos debidos a una apoplejía hipofisaria. Con frecuencia se observa una oftalmoplejía dolorosa asociada al trastorno trigeminal. De igual manera, es posible encontrar compresión quiasmática asociada a parálisis oculomotora.

La paresia del músculo recto lateral debida a compresión del VI par craneal por adenomas hipofisarios no tiene valor como método para localizar la lesión, a no ser que se encuentre un defecto visual temporal asociado. Por el contrario, paresias del III par craneal pueden sugerir una lesión del seno cavernoso. El tamaño de la pupila en el lado parético es usualmente de 4 a 5 mm, a diferencia de la pupila por completo dilatada observada en casos originados por lesiones del III par craneal en otras localizaciones. El trastorno simultáneo de las fibras simpáticas y parasimpáticas explica que la pupila sea de tamaño medio. La reacción al estímulo luminoso es inadecuada o se encuentra ausente, y la pupila no se dilata en la oscuridad. De manera excepcional se puede observar alteración del IV par craneal en pacientes con adenomas hipofisarios. Por el contrario, la paresia de los músculos extraoculares inervados por diferentes pares craneales es frecuente en estos pacientes. En ausencia de una limitación evidente de los movimientos oculares es de gran utilidad el uso de las pruebas del vidrio rojo y la del cubrimiento (oclusión) alterna de los ojos en busca de forias. Los pacientes que presentan una hemianopsia bitemporal completa y visión residual limitada a los campos nasales pueden presentar diplopía de la mirada primaria, debido a que las imágenes que observan en cada ojo (sólo el campo nasal) no se superponen y hay una percepción de deslizamiento vertical. Esto ocurre en ausencia de anomalías oculomotoras.

Examen fundoscópico. Éste puede realizarse con un oftalmoscopio directo. A no ser que el paciente se encuentre letárgico, la pupila puede dilatarse con tropicamida 1%. Con el uso de estas gotas, la pupila se dilata a aproximadamente 6 mm en pocos minutos y regresa a su tamaño normal en 2 a 3 horas. El nervio óptico puede ser normal; sin embargo, los tumores hipofisarios suelen tener crecimiento lento y la compresión quiasmática puede ocurrir a lo largo de meses o años; por ello, los cambios del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas pueden ser sutiles. La compresión de las fibras nasales en su cruce por el quiasma puede producir degeneración walleriana con atrofia del nervio óptico. La capa de fibras nerviosas también puede sufrir una disminución de axones, lo cual puede observarse con la luz roja de un oftalmoscopio directo. La compresión quiasmática intensa puede generar atrofia óptica unilateral o bilateral. El papiledema es extremadamente raro en pacientes con tumores hipofisarios, pero puede observarse en aquellos con apoplejía hipofisaria.

Examen con el biomicroscopio. El estudio del segmento anterior del ojo en pacientes con adenomas hipofisarios es normal. Es posible examinar la respuesta pupilar con mayor precisión cuando la exploración usual con linterna es dudosa. Los pacientes con síndrome de Cushing pueden presentar cataratas subcapsulares.

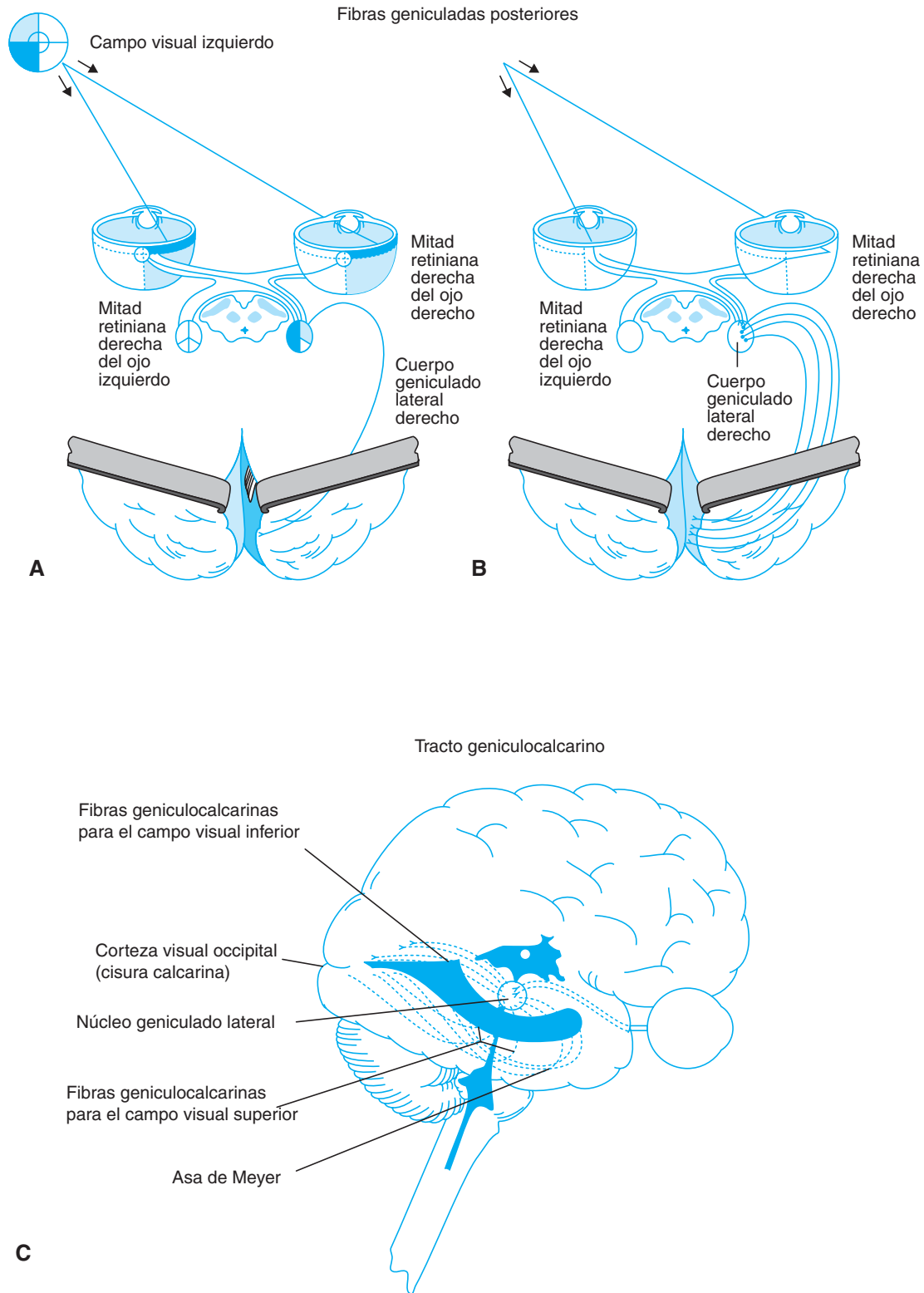


Figura 19-2. **A)** Corteza visual primaria del lado derecho. Transmisión de la información visual del campo visual izquierdo. **B)** Corteza visual primaria del lado derecho. Proyección del campo visual izquierdo a la corteza visual del lado derecho. **A y B)** Transmisión de la información visual desde el campo visual izquierdo al cuerpo geniculado lateral y a la corteza visual occipital -corteza calcarina- a través de las radiaciones ópticas. **C)** Tracto geniculocalcarino: radiaciones ópticas que se origina en el cuerpo geniculado lateral; se dividen en dos grupos de fibras, el parietal superior y el temporal inferior (asa de Meyer).

LESIONES DE LAS RADIACIONES ÓPTICAS

Las radiaciones ópticas se originan en el cuerpo geniculado lateral, de donde viajan hasta la corteza occipital, pasando a través del brazo posterior de la cápsula interna; se dividen en dos grupos de fibras: parietal superior y temporal inferior -asa de Meyer- (figura 19-2). Una lesión que comprometa las radiaciones ópticas en el brazo posterior de la cápsula interna produce hemianopsia homónima, la cual puede estar relacionada con hemiplejía ipsolateral o hemihipoestesia. Una lesión que afecte las radiaciones ópticas superiores en el lóbulo parietal origina una pérdida homónima de la visión en el cuadrante inferior, en tanto que una lesión que afecte el asa de Meyer daña el cuadrante superior. Lesiones parciales del lóbulo occipital pueden relacionarse con defectos cuadrantopnósicos, escotomas homónimos cuando el polo occipital está afectado, o pérdida visual monocular.

Lesiones más extensas producen hemianopsias con preservación macular. Aunque la razón de la preservación macular todavía es causa de debate, estudios histológicos utilizando tinción de citocromo-oxidasa en cerebros de pacientes con lesiones del lóbulo occipital que tuvieron una evaluación neurooftalmológica formal antes de morir, sugieren que este fenómeno probablemente se encuentra relacionado con una representación muy extensa de la mácula (Horton y Hoyt, 1991). Debe recordarse que la resección quirúrgica del lóbulo occipital no se relaciona con preservación macular. Además de la alteración del campo visual, las lesiones del lóbulo occipital pueden afectar la corteza visual de asociación, produciendo alucinaciones visuales, ilusiones y otras deficiencias visuales perceptuales. En estos pacientes también pueden presentarse agnosia visual -incapacidad para reconocer visualmente un objeto-, prosopagnosia -incapacidad para reconocer caras familiares-, y palinopsia -persistencia de las imágenes visuales reciente o remotamente adquiridas-. Si el afectado es el lóbulo no dominante, es posible observar negación de la ceguera o alteración visual -síndrome de Anton-. Ramas de la arteria cerebral media -sistema carotideo- irrigan la corteza calcarina superior, en tanto que la corteza calcarina inferior es irrigada por la arteria cerebral posterior -sistema basilar-. De acuerdo a esto, la enfermedad cerebrovascular es la causa más común de hemianopsia homónima. Si la circulación colateral es efectiva para preservar una parte de la corteza occipital, es posible encontrar defectos cuadrantopnósicos.

La oclusión de la punta de la basilar puede causar un infarto de ambas cortezas occipitales, produciendo el cuadro clínico conocido como 'ceguera cortical', en el cual el déficit visual es peor en el momento del infarto. Con frecuencia, también hay deterioro de la agudeza visual y defectos bilaterales de los campos visuales, los cuales varían de acuerdo a la extensión del infarto occipital. El trastorno de las áreas de asociación se manifiesta como una combinación de deficiencias corticales visuales superiores, como se describió antes. En los sujetos con ceguera cortical, las vías visuales anteriores se encuentran intactas. De esta manera, el examen oftalmoscópico y las respuestas pupilares son normales. Con excepción de la alteración de la memoria reciente, debido a la isquemia

en el territorio de las arterias coroidales anteriores, estos pacientes no tienen otro déficit neurológico significativo, lo cual hace que el cuadro clínico sea difícil de reconocer inicialmente.

Los lóbulos occipitales procesan la información visual, la cual con la información procedente de las áreas de asociación, se proyecta a los lóbulos temporal (importante para el reconocimiento visual y para la memoria visual), y parietal (importante en la 'lateralización' de esta información). En el hemisferio cerebral derecho, por lo general no dominante, esta información es importante para la localización del objeto 'blanco' y del movimiento. De la misma manera, en el hemisferio izquierdo esta información se lleva a la circunvolución angular, donde es importante para el reconocimiento de símbolos. Dicha información es básica para la lectura. Lesiones ubicadas en el lóbulo occipital izquierdo suelen relacionarse con hemianopsia homónima derecha. En algunas ocasiones, es posible encontrar infartos de la rodilla del cuerpo calloso, lo que impide la transferencia de información desde el único campo visual que está "viendo" -corteza occipital derecha- a la circunvolución angular dominante -izquierdo-. En estos casos, el paciente, aunque no tiene afasia, es incapaz de leer. En la práctica clínica, este es uno de los síndromes de desconexión del cuerpo calloso que se encuentran con más frecuencia.

EDEMA DEL NERVIÓ ÓPTICO

En el cuadro 19-3 se enumeran las causas más frecuentes de edema del disco óptico. El uso del término '*papiledema*' se reserva exclusivamente en la actualidad para el

Cuadro 19-3. Causas más comunes de edema del nervio óptico

Papiledema
Neuritis óptica desmielinizante aguda
Neuropatía óptica isquémica
Neuropatía óptica inflamatoria
Sarcoidosis
Uveítis posterior. <i>Pars planitis</i>
Neuropatía óptica infecciosa
Sífilis
Enfermedad de Lyme
Tuberculosis
Criptococo
Neuropatía óptica compresiva
Meningioma de la cubierta del nervio óptico
Glioma del nervio óptico
Tumores orbitarios primarios y metastásicos
Síndrome del ápex de la órbita
Síndrome de Foster-Kennedy -meningioma del tracto o de las radiaciones ópticas
Neuropatía óptica infiltrativa
Linfoma
Leucemia
Meningitis carcinomatosa
Neuropatía óptica inducida por radiación
Oclusión de la vena central de la retina -en progresión o definitiva-
Hipotensión ocular
Drüsen del nervio óptico

edema del disco óptico, causado por aumento de la presión intracraneal. Para describir la apariencia del nervio óptico por otras causas, se utilizan términos como '*edema de papila, de nervio o de disco óptico*'. Indistintamente de la causa, todas las formas de edema del nervio óptico se relacionan con el mismo principio: bloqueo del flujo axoplásmico normal, que es en particular prominente en la lámina cribosa, donde comienza a ser visible por la exploración oftalmoscópica. Además, la hipertensión venosa causa dilatación capilar, congestión del nervio óptico y hemorragias peripapilares. No es posible discernir la causa del edema del disco óptico sólo por el examen oftalmoscópico. En estos casos es necesario evaluar la función del nervio óptico para determinar la causa del edema del disco. Recuérdese también que la presencia de atrofia óptica previa puede evitar el desarrollo de edema.

APARIENCIA DEL DISCO ÓPTICO

La alteración en el flujo axoplásmico da como resultado el borramiento de las márgenes del disco óptico. Las primeras en desaparecer son las márgenes nasal, superior e inferior, seguidas por borramiento de los bordes temporales. Las fibras edematizadas oscurecen segmentos de los vasos sanguíneos y la papila del disco óptico se vuelve indistinguible. Además, puede haber hiperemia del disco óptico con pequeñas hemorragias peripapilares. También es posible observar exudados algodonosos y, de vez en cuando, exudados maculares -estrella macular-. En casos crónicos, la hiperemia, las hemorragias y los exudados son reemplazados por una apariencia gris lechosa producida por el desarrollo de gliosis. En este punto es cuando puede aparecer la atrofia óptica con vasos retinianos estrechos. Anomalías congénitas del disco óptico, como nervio óptico inclinado y *Drüsen* del nervio óptico, pueden dar la falsa apariencia de edema de papila (seudooedema).

PAPILEDEMA

La presión incrementada del líquido cefalorraquídeo (LCR) se transmite al espacio formado por la vaina del nervio óptico hacia el disco, induciendo el estasis del flujo axoplásmico, y causando así papiledema. El edema del disco óptico en general es bilateral, aunque puede ser asimétrico. El único síntoma visual relacionado con papiledema, independientemente de su causa, es la presencia de episodios transitorios, no dolorosos, de pérdida de la visión, monocular o binocular, que generalmente duran unos pocos segundos y son inducidos por cambios de postura corporal o la maniobra de Valsalva. Estos fenómenos son conocidos como oscurecimientos visuales transitorios y no se consideran un prelude a la pérdida inminente de la visión. En algunos pacientes pueden ocurrir muchas veces en un día. Su corta duración los diferencia de episodios de isquemia cerebral transitoria o migraña. En las fases tempranas del papiledema la función del nervio óptico suele preservarse a pesar de la presencia de edema significativo. Por otra parte, en la fase crónica puede haber pérdida progresiva de la visión, con defec-

tos del campo visual primero y de la agudeza visual luego. Rara vez, la agudeza visual o la visión central pueden estar afectadas en estadios tempranos por edema de mácula, pliegues coroidales o membranas neovasculares. El paciente también puede experimentar otros síntomas a causa de la presión alta del LCR, como cefalea, diplopía y acúfenos. Por último, el cuadro clínico se completa con síntomas específicos propios de las variadas causas del papiledema.

La hipertensión intracraneal idiopática (HII), anteriormente conocida como 'seudotumor cerebral' (Wall y George, 1991; Corbett y Thompson, 1989; Rosemberg *et al.*, 1993) esta entidad que afecta principalmente a mujeres obesas entre la pubertad y la menopausia. En el cuadro 19-4 se presenta los criterios diagnósticos de la HII (Friedman, 2001); de acuerdo a éstos, el diagnóstico de esta entidad también puede hacerse en pacientes asintomáticos. Los signos típicos de HII incluyen papiledema, pérdida de la visión por el papiledema, y parálisis del VI par craneal. Otros signos como parálisis de otros pares craneales, encefalopatía, déficit focales, ataxia o rigidez de nuca, no se observan en la HII y deben alertar sobre la presencia de otras alteraciones. La presencia de papiledema no es un requisito, ya que la HII muy rara vez se presenta sin edema de papila óptica. Para diagnosticar HII, la presión intracraneal debe ser mayor a 250 mm Hg al ser medida con el paciente en la posición de decúbito lateral. Valores entre 200 y 250 mm Hg no son diagnósticos, y presiones menores de 200 mm Hg son normales. La composición del LCR debe ser absolutamente normal. Obtener estudios de IRM de cerebro es crucial en el diagnóstico de HII, aunque la tomografía computarizada (TC) con contraste también puede ser útil. En presentaciones clínicas atípicas se aconseja realizar un venograma por IRM. En este punto debe recordarse que la trombosis venosa cerebral es una causa de hipertensión intracraneal que debe ser diferenciada de la HII. Aun cuando los criterios diagnósticos 1 al 5 se han cumplido, queda todavía la posibilidad de hipertensión intracraneal causada por otras circunstancias, también llamado pseudotumor secundario, por ejemplo secundaria al uso de tetraciclinas, vitamina A o esteroides anabólicos, y a entidades como la enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y anemia ferropénica grave.

Cuadro 19-4. Criterios para el diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática

1. Los síntomas, de estar presentes, incluyen sólo aquellos relacionados con aumento generalizado de la presión intracraneal o del papiledema
2. Los signos, de estar presentes, incluyen sólo aquellos relacionados con aumento generalizado de la presión intracraneal o del papiledema
3. Presión intracraneal alta, medida en la posición de decúbito lateral
4. Composición del LCR normal
5. Ausencia de hidrocefalia, tumor, lesión estructural o vascular en IRM o TC con contraste en pacientes típicos y en venografía por IRM en todos los otros pacientes
6. Ausencia de otras causas de hipertensión intracraneal

La velocidad con la cual el papiledema se desarrolla y/o resuelve depende de su causa. En pacientes con aumento masivo de la presión intracraneal es posible encontrar papiledema en las primeras horas. Sin embargo, la resolución del papiledema es un proceso que puede tomar algunas semanas. La presencia de pulso venoso espontáneo en un paciente con papiledema en progresión o en resolución sugiere que la presión intracraneal se ha normalizado. El tratamiento del papiledema debe individualizarse según sus variadas causas. El tratamiento de la HII incluye observación clínica, dieta, fármacos y cirugía. La acetazolamida se utiliza con más frecuencia y con una dosis promedio de 1 000 mg diarios. Otros diuréticos, como la furosemida, son menos efectivos. Corticoides, de preferencia por vía intravenosa, sólo se administran durante periodos muy cortos en casos de HII fulminantes. La fenestración de la vaina del nervio óptico o procedimientos neuroquirúrgicos (derivaciones) se reservan fundamentalmente para casos graves con pérdida visual. La mayoría de los pacientes con HII responde bien al tratamiento médico. La HII puede remitir completamente, tener un curso recurrente o hasta crónico que dura toda la vida.

PÉRDIDA MONOCULAR TRANSITORIA DE LA VISIÓN

Oscurecimiento y borramiento monocular transitorio de la visión son síntomas visuales frecuentes. Aunque tales síntomas deben alertar sobre la posibilidad de una lesión isquémica, sus causas son variadas (cuadro 19-5). Ya se han discutido los oscurecimientos visuales transitorios del papiledema y el fenómeno de Uhthoff de la neuropatía óptica desmielinizante. También se puede encontrar oscurecimiento visual transitorio en casos de neuropatía óptica compresiva, a veces incluso inducidos por movimientos oculares. En el glaucoma agudo de ángulo cerrado intermitente la pérdida transitoria de la visión se asocia con dolor ocular y, en ocasiones, dilatación pupilar. No es inusual que pacientes con la variante arterítica de la NOIA padezcan episodios transitorios de oscurecimiento o borramiento de la visión antes de sufrir la pérdida definitiva de la misma. Aunque se acepta el concepto que la migraña puede causar pérdida transitoria de la visión binocular, hay controversia si también puede causar pér-

didada monocular, y de ser así cuál es su mecanismo (Hill, 2007). El criterio diagnóstico de la "migraña retiniana", creado por la *Sociedad Internacional de Cefalea*, incluye dos episodios o más, completamente reversibles, de fenómenos monoculares visuales positivos o negativos, cefalea con características de la migraña con aura, examen oftalmológico normal entre episodios y exclusión de otras causas. Pérdida visual transitoria por vasospasmo de las arterias retinianas puede ocurrir en forma idiopática, en enfermedades del tejido conectivo, con el uso de cocaína, y en pacientes con fenómeno de Raynaud o angina de Prinzmetal.

La pérdida visual monocular transitoria causada por hipoperfusión de la circulación retiniana, también denominada amaurosis fugaz (AF), es considerada como un evento isquémico transitorio. La AF se caracteriza clínicamente por el comienzo súbito de pérdida visual de tipo altitudinal, descrita como similar a una cortina, de duración de pocos minutos y resolución gradual completa. La causa más frecuente de AF es aterosclerosis carotídea, aunque otros procesos patológicos en la arteria carotida, al igual que embolias de origen extracarotídea, pueden también causar AF (Anderson 2002; Mead, 2002). Los factores clínicos pronósticos de AF causada por enfermedad carotídea incluyen comienzo del episodio en segundos, comienzo o resolución con defecto visual altitudinal, duración entre 1 y 10 min, episodios inducidos por luces intensas y número total de episodios mayor de 10 (Donders, 2001). Émbolos retinianos pueden observarse en las arteriolas retinianas formados de colesterol (placas de Hollenhorst) o de plaquetas y fibrina. El Doppler carotídeo suele ser la prueba diagnóstica inicial. También son útiles los estudios de IRM, tomografía computarizada y angiografía convencional. En ocasiones, es necesario buscar otras causas de origen embólico. El tratamiento de la enfermedad carotídea sintomática se describe en el capítulo de este libro dedicado al estudio de la enfermedad cerebrovascular.

EXAMEN OCULOMOTOR

La anatomía y fisiología de los movimientos oculares son paralelas en muchas formas a la de las extremidades. Los núcleos de la base y la corteza representan la red de conexiones supranucleares para la generación de los movimientos oculares. Estructuras prenucleares del tronco cerebral generan órdenes a las neuronas oculomotoras del tallo, las cuales envían señales a los pares craneales III, IV y VI para que sus neuronas se despolaricen y estimulen a los músculos extraoculares apareados en cada ojo, generando un movimiento conjugado. Hay diferencias básicas entre las motoneuronas de la médula espinal y las motoneuronas oculomotoras. Asimismo, hay diferencias entre el músculo estriado que compone los músculos extraoculares y el que forma al músculo estriado periférico. Por ejemplo, el tamaño de la unidad motora es mucho menor en los músculos oculares. La propiocepción no

Cuadro 19-5. Causas de pérdida monocular transitoria de la visión

Papiledema
Neuropatía óptica desmielinizante (fenómeno de Uhthoff)
Neuropatía óptica compresiva
Arteritis temporal
Amaurosis fugaz por enfermedad carotídea u otras causas
Migraña
Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Ojo seco
Desprendimiento de retina

tiene un papel importante en el asa de retroalimentación que regula la posición ocular, pero el ojo también responde a la posición objetiva en el mundo visual. Así, la red de conexiones que da origen a los movimientos oculares es comparable en organización con el movimiento de las extremidades y permite clasificar los movimientos oculares en voluntarios (movimientos generados en la corteza) y reflejos (subcorticales).

CLASIFICACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Los movimientos oculares pueden clasificarse según dos parámetros principales: 1) velocidad: rápidos (movimientos sacádicos), y lentos (movimientos de seguimiento), y 2) simetría: movimientos oculares conjugados (versiones), y movimientos oculares disconjugados (vergencias).

Movimientos oculares sacádicos

Los movimientos oculares sacádicos tienen su origen en el área frontal de la mirada (AFM; figura 19-3). Estos movimientos se caracterizan por ser rápidos y de tipo

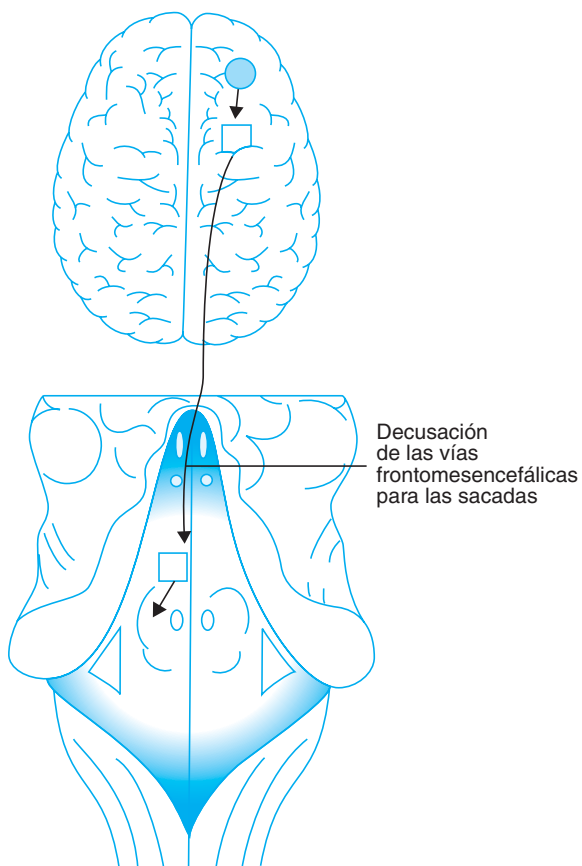


Figura 19-3. Proyecciones frontopónicas para la generación de los movimientos sacádicos.

conjugado y surgen como respuesta a la aparición de un objeto nuevo en el campo visual. Las neuronas del AFM generan una descarga previa al inicio del movimiento sacádico horizontal contralateral. Cuando hay convulsiones que afectan el AFM se puede observar desviación tónica horizontal de los ojos. Además, las lesiones que afectan esta región se asocian con la desviación transitoria horizontal conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión. Si el paciente tiene alteración simultánea de la vía piramidal se puede encontrar que la mirada se desvía hacia el lado opuesto de la hemiparesia o hemiplejía. A diferencia de las desviaciones conjugadas horizontales de la mirada debidas a lesiones del hemisferio parietal no dominante, las lesiones del AFM son por lo general transitorias. Con el transcurso del tiempo y aun en presencia de una lesión irreversible del AFM no se observa una oftalmoplejía permanente. El control supranuclear de los movimientos sacádicos verticales y oblicuos es el resultado del esfuerzo cooperativo y simultáneo entre ambas AFM. De esta manera, los movimientos sacádicos voluntarios hacia arriba, abajo u oblicuos implicará grados simultáneos de inhibición o estimulación de ambas AFM. Los focos epileptogénicos que lesionan un AFM generan desviación ocular y cefálica hacia el lado contralateral, siendo de manera frecuente el antecedente de una marcha jacksoniana clásica. El colículo superior desempeña un papel fundamental en la generación de los movimientos oculares sacádicos. El colículo es el lugar final del sistema nervioso central donde se analiza la posición del objeto de interés en relación con el medio circundante. En las capas coliculares más profundas ocurren los ajustes oculomotores necesarios. Esta capa colicular es la que provee una alternativa subcortical para la generación de los movimientos sacádicos cuando ocurren lesiones del AFM. Inmediatamente después de una lesión hay un estado de "choque colicular" análogo al estado de choque espinal que se encuentra en los síndromes medulares transversales. Con el tiempo, el colículo superior genera movimientos oculares sacádicos reflejos. El daño simultáneo en el AFM y en el colículo superior ipsilateral genera una abolición completa de los movimientos sacádicos contralaterales.

Examen de los movimientos oculares sacádicos. Inicialmente deben evaluarse los movimientos sacádicos espontáneos y la fijación de la mirada. Después se deben evaluar los movimientos sacádicos guiados, pidiendo al paciente que fije la mirada de manera alterna en dos objetos. La evaluación termina revisando las antisacadas, en las cuales se le pide al paciente que no desvíe la mirada hacia un objetivo en movimiento repentino y que, por el contrario, desvíe la mirada hacia un objeto en el lado opuesto que no está en movimiento. Es importante tener en cuenta que la generación de un movimiento sacádico depende de la información recibida del lóbulo frontal y en especial de la corteza motora suplementaria. Las principales proyecciones del AFM incluyen el puente contralateral, el colículo superior ipsilateral, el globo pálido y la corteza estriada (figura 19-3). En la actualidad no se conoce con seguridad la anatomía de la vía supranuclear vertical y oblicua. Una proyección directa

entre el AFM y el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio (generador de los movimientos sacádicos verticales) es poco probable.

Fisiología y anatomía de los movimientos sacádicos.

Durante un movimiento sacádico ocurre una descarga de actividad de alta frecuencia (impulso) que puede registrarse en los músculos extraoculares y en las motoneuronas correspondientes. Este impulso genera la fuerza necesaria para sobreponerse a la resistencia de la órbita, permitiendo que el ojo se mueva rápidamente de un lugar a otro. Los registros de los músculos antagonistas y sus motoneuronas correspondientes demuestran un "silencio" en la actividad propiciado por un impulso inhibitorio de inervación, el cual al final del movimiento sacádico tiene un nivel de inervación menor.

Generadores del tallo encefálico. Dos tipos de neuronas originan los comandos premotores para los movimientos sacádicos: neuronas de descarga (*burst neurons*) y neuronas de pausa (*omnipause neurons*). Después de un movimiento sacádico, el ojo se mantiene en su posición por la generación de un comando tónico originado en el "integrador neuronal". La parte caudal del puente es esencial para la generación de los movimientos horizontales oculares mientras que el mesencéfalo genera los movimientos verticales y rotacionales.

Sacadas horizontales. Los impulsos generados en la formación reticular activan los movimientos sacádicos horizontales. Para los movimientos sacádicos de tipo vertical y rotacional, el impulso se genera en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio. Las neuronas de descarga excitatoria, localizadas rostralmente al núcleo del *abducens*, descargan previo a un movimiento sacádico ipsilateral y proveen la señal premotora para el movimiento horizontal. También se sabe que algunas neuronas en la formación reticular descargan en conexión con los movimientos oculares verticales. Las lesiones bilaterales de la formación reticular pueden generar movimientos sacádicos verticales lentos. Las neuronas de descarga excitatoria tienen proyecciones hacia el núcleo *abducens* ipsilateral y reclutan dentro de este núcleo tanto motoneuronas como neuronas internucleares. Las neuronas internucleares del núcleo *abducens* tienen proyecciones al subnúcleo del recto medial contralateral en el complejo oculomotor del mesencéfalo. Las neuronas de descarga excitatoria también se proyectan a las neuronas de descarga inhibitoria que se encuentran en la médula dorsal. Estas neuronas reciben información de las neuronas de pausa, de las neuronas de descarga inhibitoria y del colículo superior. Las neuronas de descarga inhibitoria se proyectan al núcleo *abducens* contralateral, al núcleo vestibular y al núcleo *prepositus* (integrador neuronal).

Sacadas verticales y rotacionales. Las neuronas de descarga excitatoria y el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio son los componentes de los movimientos sacádicos verticales y rotacionales, de la misma manera como la formación reticular paramediana del puente es el componente fundamental de los movimientos sacádicos horizontales. Mientras que las neuronas de descarga excitatoria vertical hacia arriba se proyectan

bilateralmente a los complejos oculomotores, las neuronas de descarga excitatoria vertical hacia abajo lo hacen solamente al lado ipsilateral. Además, las neuronas rotacionales de descarga excitatoria se proyectan a los músculos extensores ipsolaterales e intortores contralaterales para generar un movimiento hacia el hombro del mismo lado. Por ejemplo, el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio genera una rotación conjugada hacia el hombro derecho (en sentido contrario a las agujas del reloj desde el punto de vista del examinador). Las lesiones del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio derecho generan una pérdida de la rotación conjugada hacia el hombro derecho y desviación de los ojos en dirección opuesta. No hay neuronas de descarga inhibitoria en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio. Al contrario, el núcleo intersticial de Cajal contiene neuronas GABAérgicas y proyecta a los núcleos contralaterales del III y IV par; además, tiene neuronas de descarga inhibitoria verticales y rotacionales y, de manera importante, neuronas de descarga tónica, constituyéndose así en el integrador para los movimientos rotacionales y verticales de los ojos. Las lesiones de este núcleo producen incapacidad para mantener la mirada conjugada.

Las neuronas de pausa se encuentran en el rafe medio del puente entre las raíces del nervio *abducens*. Estas neuronas contienen glicina, son inhibitorias y se activan continuamente antes y durante los movimientos sacádicos (horizontales y verticales) y durante el parpadeo. La actividad de estas neuronas puede modificarse por neuronas de descarga prolongada. Puede ser que el colículo superior coordine la actividad de las neuronas de descarga y de pausa. La desactivación de las neuronas del colículo superior bloquea el efecto de la estimulación del AFM, pero las lesiones permanentes no eliminan completamente los movimientos sacádicos voluntarios. Las proyecciones corticales al núcleo reticular del tegmento del puente y al cerebelo pueden generar una vía para este tipo de movimientos sacádicos. El daño combinado del colículo superior y del AFM causa un trastorno grave de este tipo de movimientos.

Control frontoparietal de las sacadas oculares. Son dos las vías que ejercen control sobre los movimientos sacádicos. La primera está formada por el AFM y la segunda por porciones del lóbulo frontal (corteza motora suplementaria, y corteza motora dorsolateral, entre otras) y el colículo superior. Mientras la primera vía es importante para los comportamientos aprendidos, anticipados o recordados, la segunda vía (corteza parietal posterior-colículo superior) se relaciona con la reorientación de la mirada según estímulos visuales y cambios en la mirada en respuesta a nuevos estímulos.

Importancia del cerebelo en los movimientos oculares sacádicos. El cerebelo tiene una participación importante en el control de los movimientos sacádicos al determinar la exactitud de los mismos. Las lesiones en el vermis dorsal (lóbulos V y VIII) generan hipometría de los movimientos sacádicos. Las lesiones del núcleo fastigial generan hipermetría y ocasionalmente macrooscilaciones. Dado que el núcleo fastigial es una estructura de

la línea media, una lesión en esta localización origina hipermetría, más pronunciada para los movimientos sacádicos centrípetos. Las lesiones que afectan el pedúnculo cerebeloso inferior interfieren con las proyecciones al núcleo fastigial y generan sacadas ipsolaterales, en tanto que las lesiones del pedúnculo cerebeloso superior generan sacadas contralaterales.

Movimientos oculares de seguimiento

Anatomía. La corteza periestriada genera la señal para los movimientos oculares de seguimiento horizontal. El objetivo de este tipo de movimientos oculares es seguir objetos que se mueven lentamente en el campo visual de interés y mantener el objeto de interés siempre proyectado en la fóvea. Si el objeto se mueve muy rápido se activa el sistema sacádico para mantener el objetivo en el campo visual. Las fibras supranucleares de seguimiento se decusan al alcanzar el núcleo pónitico dorsolateral (NPDL) en el puente hacia el hemisferio cerebeloso contralateral, antes de alcanzar las neuronas oculomotoras horizontales o verticales. Desde allí, estas fibras hacen sinapsis con el núcleo fastigial y se proyectan al núcleo vestibular medial ipsilateral, que a su vez se conecta con el núcleo del VI par craneal contralateral para el seguimiento horizontal (figura 19-4). En resumen, existe una decusación doble de las fibras de seguimiento ocular horizontal. De esta manera, el hemisferio derecho está relacionado con el seguimiento de objetos con movimiento hacia la derecha, y viceversa, el hemisferio izquierdo está relacionado con el seguimiento de objetos en movimiento hacia la izquierda. En pacientes con hemisferectomías unilaterales es claro que cada hemisferio bajo estas circunstancias es capaz de generar movimientos de seguimiento bidireccional; sin embargo, el movimiento de seguimiento ipsilateral a la lesión no es suave.

El área temporal media, que genera las señales de seguimiento horizontal ipsilateral en primates, tiene una región análoga en la corteza humana localizada en la unión parietotemporooccipital. En los seres humanos, las lesiones en esta localización originan dificultad para juzgar el movimiento de un objeto en el lado de la lesión (acinetopsia) e incapacidad para generar un seguimiento ipsilateral adecuado. Es importante tener en cuenta que las áreas de seguimiento cortical están conectadas con el AFM ipsilateral, la corteza motora suplementaria y el hemisferio contralateral.

Las proyecciones descendientes de los lóbulos parietal, temporal y occipital forman un tracto que se localiza en la superficie lateral del hemisferio (estrato sagital interno), para posteriormente girar en sentido medial por encima del asta temporal y luego descender por el brazo posterior de la cápsula interna, desde donde se proyecta al núcleo pontino dorsolateral y al núcleo reticular del tegmento del puente. Las lesiones que alteran la formación reticular paramediana del puente (FRPP) pueden

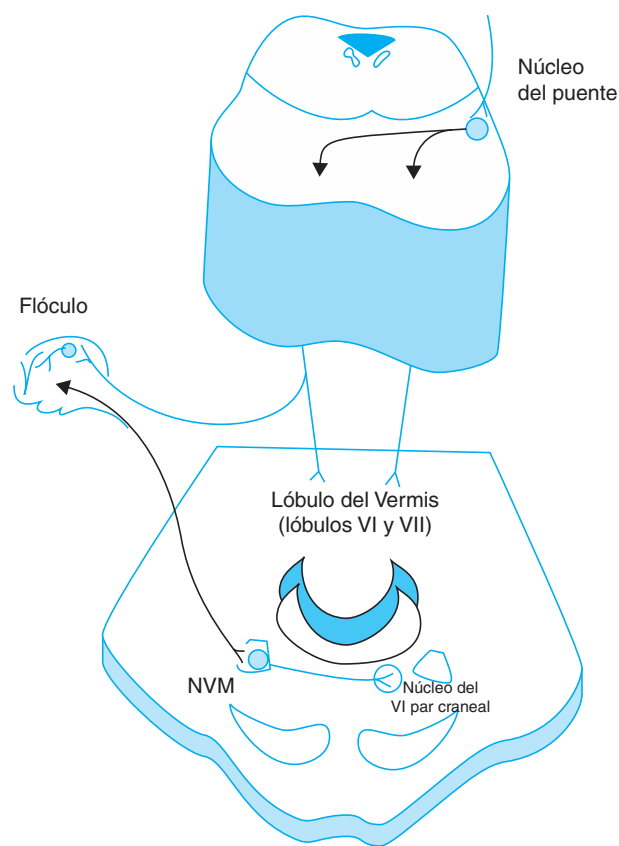


Figura 19-4. Movimientos oculares de seguimiento. Obsérvese la doble decusación en el tallo y el cerebelo; la primera desde el puente hacia el lóbulo flóculo-nodular contralateral; la segunda desde el núcleo vestibular medial hasta el núcleo del VI par. NVM, núcleo vestibular medial.

generar parálisis de los movimientos sacádicos con preservación de los movimientos de seguimiento. El cerebelo es una estructura crítica para la generación de los movimientos de seguimiento suave (paraflocculo: amígdalas y flóculo ventral). El vermis dorsal (lóbulos VI y VII) también recibe información de los núcleos pontinos, tales como el núcleo reticular del tegmento del puente. El núcleo fastigial, que es importante para la métrica de las sacadas, es importante para la iniciación del seguimiento (ayuda a acelerar el ojo en seguimiento contralateral). Las proyecciones del cerebelo terminan en el núcleo del VI par.

Debido a esta doble decusación, el seguimiento de un objeto que está en movimiento horizontal es primariamente una función del hemisferio ipsilateral. Las fibras de seguimiento vertical son probablemente parte de las proyecciones desde la corteza periestriada al núcleo dorsolateral del puente. Estas fibras también viajan al cerebelo y alcanzan el mesencéfalo vía el fascículo longitudinal medio, el pedúnculo cerebeloso superior y el tracto tegmental ventral, donde hacen sinapsis con las neuronas oculomotoras verticales.

El lóbulo parietal desempeña un papel muy importante en el control de los movimientos oculares de seguimiento. De acuerdo con lo anterior, el lóbulo parietal no dominante (lóbulo parietal inferior) contiene neuronas que regulan la atención hacia el medio y la percepción de sí mismo. Las lesiones en esta región pueden generar un síndrome de inatención a los estímulos visuales, sensitivos y auditivos contralaterales. Estos individuos muestran una desviación tónica de los ojos que se aleja del lado hemiparético o hemipléjico. Con cierta frecuencia se presenta una hemianopsia homónima contralateral y ausencia del nistagmo optocinético cuando los estímulos se mueven hacia el hemisferio derecho afectado. Las lesiones en el hemisferio izquierdo originan hemianopsias contralaterales con pérdidas del nistagmo optocinético cuando el tambor gira en la dirección del hemisferio. Aunque estos pacientes no presentan hemiatención, por lo general tienen trastorno del lenguaje.

Examen clínico de los movimientos oculares de seguimiento. El sistema de seguimiento ocular se valora clínicamente solicitando al paciente que siga con la mirada un objeto que se mueve con lentitud. Idealmente, el paciente debe utilizar la corrección visual necesaria en un cuarto bien iluminado. La eficiencia del sistema de seguimiento puede alterarse fácilmente por factores pequeños como fatiga, efectos secundarios de fármacos y otras sustancias (alcohol, anticonvulsivos, sedantes) y encefalopatías metabólicas. En estos casos, los movimientos de seguimiento ocular no son suaves, pues el sistema sacádico es el encargado de generar los movimientos de seguimiento ocular -seguimiento sacádico-. El seguimiento sacádico bidireccional no es un hallazgo localizador; sin embargo, cuando es estrictamente unilateral sugiere una lesión ipsolateral o contralateral del tallo encefálico o del cerebelo. Las lesiones del AFM también pueden afectar los movimientos de seguimiento horizontal.

MOVIMIENTOS OCULARES RELACIONADOS CON EL SISTEMA VESTIBULAR

La información procedente de los conductos semicirculares llega al tallo encefálico a través del nervio vestibular y hace sinapsis con neuronas localizadas en los diferentes núcleos vestibulares. De allí, estas fibras se proyectan hacia las neuronas oculomotoras. El conducto semicircular horizontal se proyecta al núcleo del VI par contralateral. Los conductos verticales llegan a neuronas oculomotoras verticales a través del fascículo longitudinal medio (FLM), de la vía tegmental ventral y del pedúnculo cerebeloso superior. El propósito del reflejo vestibulo-ocular (RVO) en los seres humanos es proveer una imagen clara del medio, a pesar de la velocidad angular o lineal. Alteraciones del RVO producen oscilopsia y visión borrosa. Para una descripción detallada de las consecuencias de las lesiones del sistema vestibular se remite al lector al apartado.

Desviación escualizada (oblicua) de la mirada y reacción de inclinación ocular

La desviación escualizada de la mirada (*skew deviation*) es la pérdida de la alineación vertical del eje de los ojos causada por alteraciones en las conexiones prenucleares incluyendo las vías otolitooculares. Es importante establecer la diferencia entre la desviación escualizada de los ojos y una paresia muscular extraocular. Al respecto, la dirección de la torsión del ojo hipertrófico (ojo elevado) es de intorsión en pacientes con desviación escualizada de la mirada y de extorsión en el paciente con alteraciones del músculo oblicuo superior. Para detectar esta diferencia es útil la fotografía del fondo ocular y el uso de la barra de Maddox. La desviación escualizada de la mirada y la reacción de inclinación ocular (*ocular tilt reaction*) se han descrito luego de lesiones del laberinto, del tallo encefálico y del cerebelo. La reacción de inclinación ocular se define como la desviación conjugada torsional de los ojos asociada con inclinación de la cabeza (el oído se inclina hacia el hombro). La inclinación puede ser patológica o fisiológica. En la patológica, la inclinación es hacia el ojo más bajo y la torsión ocular se caracteriza por la rotación del polo ocular superior hacia el oído que se encuentra hacia abajo. En contraste con lo anterior, en la forma fisiológica, los ojos giran hacia el oído que se encuentra hacia arriba. En este punto es preciso tener en cuenta que el nistagmo torsional puede asociarse con la desviación escualizada de la mirada y con la reacción de inclinación ocular. Dicha reacción se debe a una pérdida del balance entre los reflejos otolitocólicos y otolitooculares, que es en parte un reflejo vestigial en animales con los ojos localizados en la parte lateral de la cabeza, en los cuales la inclinación lateral de la cabeza induce la desviación hacia arriba de un ojo y hacia abajo del otro, manteniendo de esta manera el eje visual cercano al horizonte. En una persona normal, la magnitud de rotación ocular cuando la cabeza se inclina hacia un lado no debe exceder el 10%. En contraste, en situaciones patológicas se observa un imbalance significativo con inclinación ocular. Al respecto, debe recordarse que estos pacientes pueden presentar pérdida del balance en los conductos semicirculares con nistamo. Una vestibulopatía periférica puede causar desviación escualizada de los ojos y reacción de inclinación ocular asociadas con el fenómeno de Tulio (vértigo inducido por el sonido). Las siguientes son las causas más frecuentes de desviación escualizada de la mirada con reacción de inclinación ocular.

Lesiones del tallo. Debe recordarse que lesiones de la médula, como aquellas observadas en pacientes con el síndrome medular lateral (síndrome de Wallemborg), se asocian con daño de los núcleos vestibulares, lo cual causa desviación escualizada de la mirada con hipotrofia en el lado de la lesión. De la misma manera, algunos de estos pacientes pueden tener una inclinación de la cabeza ipsolateral con torsión ocular desconjugada (exciclotropía del ojo inferior) sin torsión del ojo superior.

Lesiones del cerebelo. Las lesiones cerebelosas también pueden asociarse con desviación escualizada en los

ojos, y en particular con una forma de desviación escualizada alternante con hipertrofia del ojo en abducción.

Lesiones del puente. Debe tenerse en cuenta que el fascículo longitudinal medio lleva fibras cruzadas procedentes de los otolitos desde la médula hasta el mesencéfalo. En estos casos, la lesión se localiza en el lado del ojo hipertrófico. No obstante, es posible observar desviación escualizada aislada con lesiones más pequeñas de los núcleos vestibulares.

La formación reticular paramediana del puente (FRPP) genera movimientos sacádicos horizontales ipsolaterales. El impulso proveniente de la FRPP estimula las neuronas oculomotoras dentro del núcleo del VI par craneal para originar movimientos oculares conjugados ipsolaterales. El núcleo del VI par contiene las neuronas que inervan el músculo recto lateral y las interneuronas que originan el FLM. Este núcleo también recibe influencias del FRPP, del NPD y del núcleo vestibular medial. Una lesión que altera el núcleo del VI par genera una parálisis ipsilateral completa de los movimientos oculares horizontales. En contraste, una lesión aislada del FRPP preserva los movimientos oculares de seguimiento y los vestibulares. En estos pacientes, los ojos se desvían lejos del lado de la lesión y hacia el lado de la hemiplejía. En contraste con lo anterior, las lesiones corticales que afectan el área frontal de la mirada o el lóbulo parietal inferior se asocian con desviación ocular conjugada hacia el lado opuesto del lado hemipléjico. La mayor parte de las lesiones de la región tectal del puente afectan la FRPP y al núcleo del VI par y, por lo general, se relacionan con una parálisis intensa de las sacadas oculares.

Lesiones del mesencéfalo. Algunas proyecciones de los otolitos conectan los núcleos de los pares III y IV con el núcleo intersticial de Cajal. Debido a lo anterior, lesiones en el mesencéfalo también pueden causar desviación escualizada de la mirada con reacción de inclinación ocular. Cuando la inclinación de la cabeza es sostenida, es contralateral al lado de la lesión con hipertrofia e intorsión en el lado de la lesión. En algunos casos es también posible observar nistagmo en balancín (*see-saw*). En casos menos frecuentes, un patrón paroxístico de inclinación ocular puede observarse luego de lesiones en el núcleo intersticial de Cajal.

Lesiones del núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medio (riFLM). El riFLM genera sacadas verticales. Sus proyecciones dorsales forman la comisura posterior y controlan la mirada hacia arriba. Después de decusarse estas fibras, hacen sinapsis con neuronas oculomotoras dentro del complejo del III par; de allí sus proyecciones dirigen la mirada hacia abajo. La compresión sobre la comisura posterior produce una parálisis de la mirada hacia arriba (síndrome de Parinaud o del acueducto de Silvio). Las lesiones del riFLM causan parálisis de la mirada hacia arriba y hacia abajo. Debido a que las fibras de seguimiento ocular vertical y las vestibulares alcanzan el complejo nuclear del III par sin contactar al riFLM, en la mayor parte de los casos del síndrome de Parinaud hay preservación de los movimientos de seguimiento ocular vertical y del reflejo vestibuloocular.

OLFALMOPLEJÍA INTERNUCLEAR

Las lesiones del FLM producen debilidad o parálisis de la aducción de la mirada lateral ipsilateral (figura 19-5). Como resultado, los pacientes con oftalmoplejía internuclear experimentan diplopía horizontal en la mirada lateral. La "orden" para el movimiento ocular horizontal, sea esta sacádica, vestibular o de seguimiento, se encuentra con un déficit de la conducción en el FLM, resultando en parálisis de la abducción en el lado del FLM afectado. El ojo en abducción muestra un nistagmo monocular característico. Esta combinación es patognomónica y está con mayor frecuencia asociada con un proceso desmielinizante. Las lesiones que afectan simultáneamente la FRPP y el FLM ipsilateral, originan un síndrome conocido como "uno y medio", en el cual el ojo del lado de la lesión no se mueve ni a la derecha ni a la izquierda, y el ojo contralateral sólo se mueve en abducción en combinación con un nistagmo monocular. Sin embargo, hay variaciones de este patrón.

OFTALMOPLEJÍA NUCLEAR

Las oftalmoplejías nucleares son poco comunes. Como se mencionó, las parálisis nucleares del VI par craneal afectan ambos ojos debido a la presencia de neuronas oculomotoras abductoras e interneuronas. De esta manera, la parálisis nuclear del III par ocasiona alteración binocular porque el músculo recto superior se encuentra inervado por el núcleo del III par contralateral. Además, los párpados superiores reciben inervación dual; así, un paciente con parálisis nuclear del III par se presenta con ptosis palpebral bilateral incompleta. La lesión bilateral de las pupilas (oftalmoplejía interna) igualmente puede presentarse luego de lesiones nucleares del III par.

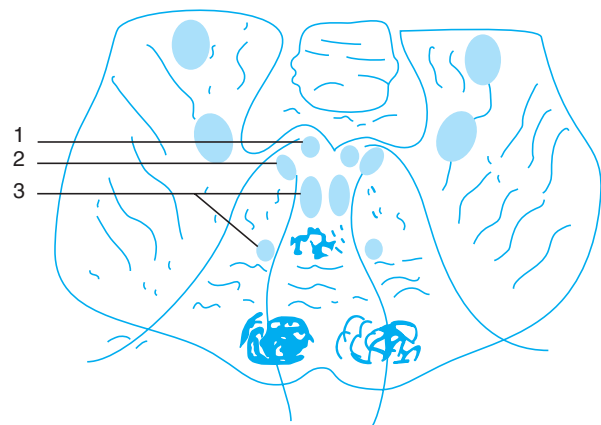


Figura 19-5. Lesión del fascículo longitudinal medio (FLM) en el puente. Obsérvese un corte del puente que muestra la relación del fascículo longitudinal medio, el núcleo del VI par y la sustancia reticular paramediana del puente. 1) Fascículo longitudinal medio. 2) Núcleo del VI par. 3) Sustancia reticular paramediana del puente.

OFTALMOPLEJÍA INFRANUCLEAR

Este tipo de oftalmoplejías se caracterizan por la presencia de paresias monoculares o parálisis de los movimientos oculares. En este caso, la imagen visual de un objeto se proyecta en una localización no correspondiente de la retina, y el paciente experimenta diplopía.

Evaluación del paciente con diplopía. En estos pacientes, la separación de las imágenes aumenta en el plano de acción del músculo débil. En la evaluación inicial de estas personas deben responderse las siguientes preguntas: 1) ¿la diplopía es monocular o binocular?, 2) ¿Las imágenes están separadas por un plano horizontal o por uno vertical?, 3) ¿La diplopía empeora con la mirada cercana o con la lejana?, 4) ¿La diplopía empeora con la desviación de la mirada hacia la derecha o hacia la izquierda?, 5) ¿La diplopía está relacionada con dolor?, 6) ¿Hay fluctuación de la diplopía durante el día?, y 7) ¿La pupila se encuentra afectada?. Una vez que las preguntas anteriores se han contestado, debe procederse a evaluar las ducciones oculares. Si se observa una limitación en el rango de movimiento de un ojo, entonces debe tratarse de responder las siguientes preguntas: 1) ¿la limitación del movimiento se debe a parálisis de un músculo? o, 2) ¿La limitación es secundaria a la relajación del músculo antagonista?. Por ejemplo, una limitación para abducir el ojo derecho puede ser secundaria a parálisis del VI par craneal o a falta de relajación del músculo recto medio. Este último es generalmente secundario a un proceso traumático o infiltrativo que afecta el músculo antagonista -oftalmoplejía restrictiva-, lo cual se evalúa a través de la prueba de las ducciones forzadas; en ésta, el examinador debe intentar mover el ojo del paciente mecánicamente luego de agarrar la conjuntiva anestesiada con pinzas especiales. Una prueba de ducción ocular positiva significa que hay una inhabilidad mecánica para mover el ojo afectado. La parálisis completa de un músculo extraocular se detecta con facilidad probando las ducciones oculares.

Clasificación de las oftalmoplejías infranucleares. Para entender la clasificación de las oftalmoplejías infranucleares deben conocerse la inervación y la acción primaria de los diferentes músculos extraoculares. Cada ojo tiene seis músculos extraoculares. El músculo recto lateral o *abducens* mueve el ojo en abducción y está inervado por el VI par craneal. El músculo recto medio mueve el ojo en aducción y se encuentra inervado por el III par craneal -oculomotor-. Además, el III nervio craneal contiene fibras parasimpáticas que inervan la pupila. De acuerdo con lo anterior, las parálisis del III par craneal pueden estar relacionadas con una pupila dilatada y poco reactiva o no reactiva. Los músculos rectos verticales mueven el ojo en el plano vertical y ambos se encuentran inervados por el III par craneal. El músculo recto superior es fundamentalmente un elevador, en tanto que el inferior es un depresor. La función básica de los músculos oblicuos es la intorsión (oblicuo superior) y extorsión (oblicuo inferior) ocular. Cuando los seis músculos extraoculares se encuentran inervados de la misma manera, los ojos están conjugados en todas las posiciones de

la mirada -ortoforia-. Cualquier debilidad de un músculo extraocular produce una desviación ocular que se puede medir. En estos casos, el músculo antagonista sobrepasa al músculo agonista débil y el ojo se desvía hacia el músculo más fuerte.

Una desviación marcada de los ojos es definida como tropía y es equivalente a parálisis. Desviaciones más modestas son definidas como forias. Cuando un paciente manifiesta diplopía binocular, el examinador debe ser capaz de demostrar la presencia de una desviación ocular, sea ésta foria o tropía. Las tropías son generalmente obvias durante el examen y cuando se están evaluando las ducciones oculares. Para encontrar una foria se requieren técnicas tales como el uso de la prueba del vidrio rojo o la de oclusión alternante de los ojos -cubrir de manera alterna cada ojo-. Una foria pequeña se puede observar en un paciente que no manifiesta diplopía. Esto indica que el paciente es capaz de unir las imágenes oculares no correspondientes o que un ojo es ambliope, esto es, que un ojo nunca desarrolló columnas de dominancia ocular y que visualmente es limitado, incluso aunque se encuentre, desde el punto de vista anatómico, intacto. La prueba de oclusión alternante de los ojos es una herramienta invaluable para demostrar forias menores y debe realizarse pidiéndole al paciente que mire en la dirección anticipada que produzca la mayor demanda sobre el músculo ocular débil. Para ello debe recordarse que la diplopía aumenta en el plano de acción del músculo débil. Debido a que los músculos oculares actúan en parejas, ambos ojos se mueven durante la prueba de oclusión alternante de los ojos -desviaciones primaria y secundaria-. La desviación secundaria es una medida del esfuerzo adaptativo del tallo encefálico por compensar y reclutar tantas unidades motoras como sea posible.

Valor localizador de las oftalmoplejías infranucleares. Una lesión que produzca una oftalmoplejía infranuclear puede afectar las fibras nerviosas cuando éstas atraviesan el tallo encefálico -lesión fascicular-. Lesiones intrínsecas vasculares, desmielinizantes y neoplásicas son la causa más frecuente de oftalmoplejías fasciculares. Las fibras de los pares craneales III y VI salen del tallo encefálico y viajan en el espacio subaracnoideo antes de entrar al seno cavernoso. El III par craneal se localiza entre las arterias cerebral posterior y cerebelosa superior. Después de cruzar el tentorio, entra en la fosa craneal media y se localiza muy cerca de la arteria comunicante posterior, un punto frecuente para la formación de aneurismas intracraniales. El VI par craneal sale del tallo encefálico al nivel de la unión pontomedular y viaja dentro de un conducto formado por la duramadre -conducto de Dorello-hacia el seno cavernoso, manteniendo una relación muy cercana con el clivus y el hueso petroso. Debido a la larga distancia que recorre este nervio antes de llegar al músculo recto lateral, es frecuente que sea afectado por procesos tales como meningitis basilar, neoplasias e infecciones. En pacientes con aumento en la presión intracraneal se puede observar compresión del nervio contra el borde petroso, causando parálisis del VI par craneal, la cual se considera un signo inespecífico de hipertensión intracraneal.

La mayor parte de oftalmoplejías infranucleares son idiopáticas, quizá debidas a infartos microvasculares del nervio periférico o a un síndrome posviral. Esas oftalmoplejías por lo general son transitorias y mejoran en 6 a 12 semanas. Si una oftalmoplejía no se resuelve dentro de ese periodo, debe buscarse una explicación alterna. Empero, hay que recordar que en raras ocasiones pacientes con lesiones con efecto de masa pueden tener mejoría de un cuadro de oftalmoplejía. Las parálisis del III par craneal pueden clasificarse de acuerdo a la presencia o ausencia de alteración pupilar. Por lo general, la preservación pupilar se observa en infartos microvasculares del III par craneal. La alteración de la pupila suele indicar que algo está presionando el nervio, por ejemplo, una hernia del lóbulo temporal o un aneurisma de la arteria comunicante posterior. El IV par craneal inerva el músculo oblicuo superior contralateral, cuya función es la intorsión ocular. Este es el único par craneal que sale dorsalmente del tallo encefálico y que se decusa en la porción dorsal del mesencéfalo; además, es el par craneal más largo por lo cual se lesiona con frecuencia en pacientes con traumatismo craneoencefálico. La queja usual de los pacientes con parálisis del músculo oblicuo superior es una diplopía vertical o "inclinada". Debido a que la acción secundaria del músculo recto superior es de intorsión, este músculo intenta hacer torsión interna del ojo, pero al mismo tiempo produce una elevación del mismo. La triple maniobra de Bielchowsky demuestra una hipertropía en la mirada primaria (primer paso) que aumenta con la mirada lateral (segundo paso), y que es más obvia cuando la cabeza se inclina en la dirección del músculo débil (tercer paso).

Lesiones del seno cavernoso. El seno cavernoso contiene la arteria carótida interna y las fibras simpáticas que la rodean. Además, en este sitio están los pares craneales oculomotores y las primeras dos divisiones del nervio trigémino. Una lesión localizada en el seno cavernoso a menudo afecta varios nervios oculomotores. Asimismo, con frecuencia se relaciona con oftalmoplejía dolorosa. Si hay una parálisis del III par craneal, la pupila suele no ser reactiva, y tiene entre 5 y 6 mm de tamaño. A diferencia de los cambios pupilares observados en pacientes con lesión del III par craneal en otras localizaciones, la pupila del individuo con una lesión en el seno cavernoso no está completamente dilatada como resultado del trastorno simultáneo de los sistemas simpático y parasimpático. Los nervios oculomotores entran en la órbita a través de la fisura orbitaria superior y el nervio óptico a través del agujero óptico. La lesión simultánea del nervio óptico y de los nervios oculomotores sugiere un proceso que afecta el ápex de la órbita. Las lesiones orbitarias por lo general causan proptosis y una combinación de oftalmoplejía restrictiva y parética. El aumento en la presión venosa debida a compresión de las venas orbitarias superior e inferior puede causar congestión, quemosis y hemorragia. La afección de los músculos extraoculares se puede observar en pacientes con enfermedad de Graves y en miositis de la órbita. En esos casos se encuentra una combinación de oftalmoplejía restrictiva y parética. En la órbita, el III par craneal se divide en dos ramas. La rama

superior inerva el párpado superior y el elevador del párpado, mientras que la inferior inerva los demás músculos.

OFTALMOPLEJÍA EN EL PACIENTE CON MIASTENIA GRAVE

En cerca de 90% de los pacientes con miastenia grave es posible encontrar afección de los músculos extraoculares que tiene las siguientes características: 1) fluctuación en función de la actividad física: generalmente empeora hacia el final del día y puede ser casi imperceptible en la mañana; 2) no hay compromiso de la pupila; 3) la ptosis por lo común es bilateral aunque asimétrica y en ocasiones se observa una contracción característica del párpado superior cuando el paciente mira hacia el centro después de una mirada prolongada hacia abajo -signo de la contracción del párpado de Cogan-; 4) con frecuencia, la debilidad afecta el músculo recto medio y el *orbicularis oculi*, y se puede mejorar transitoriamente con la administración de anticolinesterásicos. Se recomienda utilizar un agente de acción corta como edrofonio o prostigmina. Sin embargo, deben tenerse en cuenta dos puntos: una prueba de edrofonio negativa no excluye miastenia grave, y una prueba positiva se puede observar en pacientes con lesiones del tallo encefálico.

En el cuadro 19-6 se resumen los parámetros más importantes para la clasificación de las oftalmoplejías. Los síntomas visuales, la presencia o ausencia de movimientos sacádicos y de seguimiento, la integridad del reflejo vestibuloocular, y la presencia de diplopía son fundamentales para una clasificación adecuada de las oftalmoplejías antes de la realización de otros estudios diagnósticos.

MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

Las sacudidas oculares que se observan en la práctica clínica pueden clasificarse en dos grupos: rítmicas y disrítmicas. Las rítmicas, también llamadas nistagmo, se caracterizan por la alternancia de dos movimientos que pueden tener una velocidad diferente ("fase lenta" y "fase rápida"), en cuyo caso se les llama nistagmo "en resorte" o tener dos fases de igual magnitud, y que se denominan "nistagmo pendular". Las disrítmicas son un grupo heterogéneo de sacudidas oculares que no presentan una ritmicidad clara, lo que indica problemas en el sistema sacádico.

NISTAGMO

Éste comprende los movimientos rítmicos de los ojos que pueden aparecer por defectos en los mecanismos de la fijación, de la simetría en las influencias tónicas sobre el aparato oculomotor o del mantenimiento de la mirada

Cuadro 19-6. Clasificación de las oftalmoplejías

Clasificación	Localización de la lesión	Datos físicos	Causas comunes
Parálisis de la mirada frontal	Área frontal de la mirada	Desviación de los ojos hacia el lado de la lesión Parálisis de la mirada contralateral	ECV ⁷ Tumores
Supranuclear	Proyecciones de la corteza al tallo encefálico	Parálisis de la mirada horizontal y vertical RVO ¹ normal	Parálisis supranuclear progresiva Enfermedad de Huntington Enfermedad de Wilson Apraxia oculomotora
Parálisis de la mirada vertical prenuclear	RiFLM	Parálisis de la mirada hacia arriba y abajo RVO normal	Tumor ECV ⁷ Malformación AV Cavernoma
Parálisis prenuclear de la mirada horizontal	FRPP	Desviación ocular hacia el lado opuesto de la lesión Parálisis ipsilesional de la mirada RVO normal	ECV ⁷ Desmielinización Tumor
Parálisis nuclear del III par	Núcleo del III par	Ptosis bilateral Parálisis de la mirada hacia arriba Ausencia de reacción pupilar bilateral	ECV ⁷ Neoplasias
Parálisis del VI par	Núcleo del VI par	Desviación ocular hacia el lado opuesto de la lesión Ausencia del RVO	ECV ⁷ Neoplasias Desmielinización
Oftalmoplejía internuclear	FLM	Diplopía en la mirada lateral Parálisis para la abducción del lado de la lesión Nistagmo del ojo en abducción ²	Desmielinización ECV ⁷ Neoplasias
Oftalmoplejía infranuclear	III par ⁴ IV par ⁵ VI par ⁶	Diplopía Desviación ocular: foria o tropía ³ Limitación de la abducción o aducción	Idiopático Isquémico Neuropatía Neoplasias ECV ⁷ Traumatismo

¹ RVO, reflejo vestibuloocular.

² Nistagmo monocular del ojo en abducción únicamente.

³ Foria: desviación ocular con oclusión del ojo. Tropía: desviación ocular con ambos ojos abiertos.

⁴ Parálisis del III par: ptosis, parálisis de la aducción y alteración pupilar en algunos casos.

⁵ Parálisis del IV par: parálisis de la intorsión ocular.

⁶ Parálisis del VI par: parálisis de la abducción.

⁷ Enfermedad cerebrovascular.

lateral. Para interpretarlos, debe tenerse en cuenta que el sistema visual tiene una fijación primaria (o punto de reposo) que puede ser modificada moviendo ambos ojos en forma voluntaria (mirada) o refleja (por asimetría en el tono vestibular) con movimientos conjugados. Cuando alguno de estos mecanismos se altera, aparecen los distintos tipos de nistagmo: de fijación, de mirada, de dirección fija o disociados.

Nistagmo de fijación. Es el que aparece cuando se lesiona alguno de los componentes del sistema que mantiene el alineamiento de ambos ejes oculares. Cuando hay ceguera completa se produce nistagmo debido a que el sistema de fijación visual pierde la señal necesaria para mantener la misma y porque la visión es fundamental para ajustar los comandos oculomotores. Con respecto a lo anterior, la visión es necesaria para conservar los ojos estables. El mecanismo de fijación visual que permite el seguimiento lento depende del llamado "sistema de movimiento visual", que reside en la región medial temporal (V5) de la corteza cerebral. Este sistema tiene una

latencia demasiado larga para entrar en acción (> 70 mseg), y es poco probable que intervenga en el origen de los nistagmos adquiridos.

Las señales visuales convergen, junto con otras, en el cerebelo que es fundamental para calibrar y optimizar los movimientos oculares. El cerebelo recibe las señales visuales del área V5 vía el núcleo olivar inferior por las fibras trepadoras. Además, las órdenes enviadas al sistema oculomotor llegan al cerebelo a través de grupos celulares del tracto paramediano, difusamente situado en la línea media del tallo encefálico.

El nistagmo *see-saw* es un ejemplo de un nistagmo debido a una alteración específica en el sistema visual. Este tipo de nistagmo es común en pacientes con lesiones que involucran las fibras nasales cruzadas del quiasma óptico, por ejemplo, en personas con tumores selares. Una respuesta normal tipo *see-saw* es la inclinación de la cabeza hacia el hombro cuando se intenta mirar un objeto situado enfrente. Para generar estos movimientos son necesarias las fibras cruzadas del quiasma.

El nistagmo de fijación se produce por alteraciones del sistema que mantiene la postura de los ojos. Las características más importantes de esta forma de nistagmo son la disminución o desaparición al cerrar los ojos, y por tener un punto neutro. El bloqueo con el cierre de los párpados es una de las características más importantes de este nistagmo, lo cual lo diferencian del nistagmo de dirección fija, que se comporta de una manera inversa. La exploración de los ojos con los párpados cerrados se hace instrumentalmente o por palpación o visualización. El punto neutro (que no siempre coincide con el de la mirada primaria) es el lugar en el que las sacudidas son mínimas o pendulares (ambas fases tienen la misma velocidad angular). Es el lugar en el que el paciente trata de colocar su mirada. Esto es motivo de posiciones viciosas de la cabeza (tortícolis ocular) que pueden ser el único motivo de consulta. También debe recordarse que los movimientos oculares disminuyen en intensidad con la convergencia, facilitando así la lectura y el desarrollo de programas terapéuticos correctivos con prismas. La identificación de estos dos aspectos, el punto neutro y la atenuación con la convergencia, es de gran valor para el diagnóstico semiológico de este tipo de nistagmo. Cuando el paciente aleja la mirada del punto neutro aparecen sacudidas amplias que baten hacia donde se dirige la vista, que las hacen fáciles de confundir con el nistagmo evocado por la mirada, del cual se diferencia por la presencia de sacudidas, generalmente pendulares, en el punto neutro. Aunque el nistagmo optocinético suele ser normal, es conveniente examinarlo de manera rutinaria, porque cuando presenta invertida la dirección de la respuesta es un signo patognomónico que asegura el diagnóstico de nistagmo de fijación. Se distinguen dos tipos de nistagmo de fijación: congénitos y adquiridos.

Nistagmo de fijación congénito. Aunque existen diferentes tipos de nistagmos de fijación congénitos, las características generales de este grupo de nistagmos son la presencia de ceguera para los colores, y mecanismos hereditarios que pueden ser recesivo ligado al sexo o esporádico. Son de aparición temprana en la vida y se deben a defectos en el reflejo de fijación -que aparece alrededor del tercer mes de edad-. Son bastante frecuentes y no es habitual que se asocien con oscilopsia. Debido a que el defecto visual que originó el nistagmo a menudo ya se ha solucionado, la consulta suele deberse al aspecto estético ocasionado por el movimiento ocular. Con frecuencia, el nistagmo de fijación se acompaña de movimientos cefálicos (temblor cefálico), los cuales en ocasiones aumentan cuando el paciente se esfuerza por fijar la mirada; esta maniobra también incrementa el nistagmo, siendo entonces las sacudidas cefálicas sincrónicas con las de los ojos. Este hallazgo es útil para diferenciar este tipo de nistagmo del *spasmus nutans*. Es probable que el temblor cefálico y las oscilaciones oculares representen, en este caso, la vía final común del mismo mecanismo neural.

Nistagmo de fijación congénito latente. El nistagmo latente está ausente cuando ambos ojos fijan la mirada y se manifiesta solamente cuando un ojo es cubierto. Se caracteriza por una fase rápida que se dirige hacia el ojo

descubierto -opuesto al que está cubierto-. Este nistagmo invariablemente se asocia a estrabismo, por lo general esotropía; en algunos casos puede observarse sólo cuando se ocluye el ojo con mejor visión, y en otros, cuando cualquier ojo es el que se ocluye, cambiando de dirección. Una forma práctica de observarlo es con el oftalmoscopio. Así, mientras se observa la pupila de un ojo, se cubre manualmente el otro (debe recordarse que la dirección observada en el polo posterior es inversa a la que se observa clínicamente). El nistagmo latente indica siempre una anomalía no evolutiva en el sistema de fijación de larga duración. Puede asociarse a nistagmo de fijación congénito.

Nistagmos de fijación adquiridos. Estos nistagmos son de aparición tardía, y por lo general se deben a lesiones en el tallo encefálico, pedúnculo superior, núcleos del cerebelo, o en otras localizaciones cercanas. Estos nistagmos, a diferencia de los anteriores, son más llamativos en la infancia y en la vida adulta su manifestación más importante es la oscilopsia y/o disminución de la agudeza visual por la inestabilidad de los ojos. Hay distintos tipos de esta variedad de nistagmos según estén relacionados con la iluminación, exposición a factores tóxicos, lesiones del sistema nervioso central, o ceguera. Entre las características útiles para diferenciar estos nistagmos de los nistagmos de fijación se encuentra que sus sacudidas no son pendulares y que hay un comportamiento dispar durante la exploración del nistagmo optocinético y del seguimiento ocular lento. Los nistagmos de fijación adquiridos se dividen en *see-saw*, *spasmus nutans*, nistagmos debidos a lesiones del sistema nervioso central, nistagmos causados por exposición a tóxicos, y el nistagmo asociado a la ceguera.

En el niño debe destacarse el tipo *spasmus nutans*, el cual aparece generalmente entre el primer y tercer año de vida, en algunos casos entre los 4 a 12 meses de vida, desapareciendo de manera espontánea al año o dos de su inicio. Se caracteriza por la tríada de nistagmo, movimientos cefálicos y posición anormal de la cabeza. Los movimientos cefálicos más frecuentes son los de negación y se acentúan cuando el niño fija los ojos en un objeto de interés. El nistagmo suele predominar en uno de los ojos, siendo muchas veces estrictamente monocular. Se caracteriza por sacudidas sinusoidales de baja amplitud, alta frecuencia e irregulares, que no guardan relación con el movimiento cefálico descrito, a diferencia del nistagmo de fijación congénito, lo cual es importante para el diagnóstico diferencial entre ambos nistagmos. También es básico el momento de aparición -en el primer año de vida-, y la irregularidad o la disociación de las sacudidas (en un ojo con diferente frecuencia e intensidad). Además, en el diagnóstico diferencial de estos pacientes hay que considerar la presencia de tumores quiasmáticos o del nervio óptico, en los cuales el nistagmo se relaciona con pérdida de la visión y atrofia papilar.

El nistagmo en *see-saw* se caracteriza por la elevación e intorsión de un ojo, y depresión y extorsión del otro ojo en un ciclo, con inversión de este orden en el ciclo siguiente. Este tipo de nistagmo por lo común se asocia con lesiones del sistema nervioso central tales

como tumores paraselares, eventos cerebrovasculares en la región mesodiencefálica, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico, displasia septo-óptica, malformación de Arnold-Chiari, y retinitis pigmentosa. De igual modo, puede observarse en pacientes con albinismo congénito.

Nistagmos evocados por la mirada. Para mantener los ojos fuera de la mirada primaria se requiere la contracción tónica de los músculos extraoculares para oponerse a las fuerzas elásticas de la órbita. El llamado "integrador neural" de estas señales en el plano horizontal es el núcleo *prepositus hypoglossi* y el núcleo vestibular medial (NPH-NVM) localizados en la parte baja de la protuberancia y el bulbo. El núcleo intersticial de Cajal es la estructura que origina la mirada vertical. El cerebelo, en particular el flóculo, codifica el control del movimiento en ambos planos (horizontal y vertical). Lesiones de este sistema producen una desviación lenta centrípeta y una corrección rápida centrífuga que caracteriza al nistagmo evocado por la mirada.

Las siguientes son las tres características más importantes de este tipo de nistagmo: 1) se produce horizontalmente sólo cuando se desvía la mirada de la posición primaria, tanto en el plano horizontal como en el vertical (cuando está presente en esta dirección), 2) no debe encontrarse en la mirada primaria, y 3) el seguimiento lento siempre está alterado. Se pueden considerar dos tipos de nistagmo evocado por la mirada según el defecto que se encuentre: sólo en una dirección (unidireccional) o en todas (pluridireccional). Los pluridireccionales se presentan con mayor frecuencia en pacientes con lesiones cerebelosas o con algunas intoxicaciones. En estas personas, el nistagmo aparece al inicio en la mirada lateral (horizontal), seguido por alteración vertical (inicialmente hacia arriba y luego hacia abajo). Aquí, debe tenerse en cuenta que el nistagmo optocinético es simétrico en ambas direcciones.

Los nistagmos unidireccionales o paréticos (debidos a paresia de la mirada y no del músculo) aparecen cuando se desvía el ojo hacia el plano de la paresia. Es horizontal y unilateral. Las sacudidas que se observan son amplias o irregulares, lo cual es el reflejo del esfuerzo de los ojos para mantener el punto de fijación impuesto. Este nistagmo se encuentra en pacientes con lesiones laterales de la protuberancia que afectan parcialmente el centro de la mirada lateral, ya que lesiones totales imposibilitan la mirada lateral. También hay que considerar que, en contraste con lo anterior, el nistagmo optocinético es asimétrico y no se observa normalmente hacia el lado de la paresia.

Nistagmo de dirección fija. Las características fundamentales de este nistagmo son una dirección fija y un aumento con la disminución de la fijación visual o al desviar la mirada hacia el lado de la fase rápida del movimiento ocular. La dirección fija de este nistagmo se explica por su origen en una asimetría en el tono vestibular, por lo que necesariamente ésta debe ser sólo hacia un lado. Esta asimetría se pone de manifiesto con la preponderancia direccional durante las respuestas a las distintas pruebas de estimulación de la rama vestibular (pruebas calóricas y rotatorias).

El aumento del nistagmo al disminuir la fijación es lo que motivó en el adulto la implementación de las técnicas que permiten observar el comportamiento de los ojos en esta alteración. El aumento del nistagmo cuando los ojos se desvían hacia el lado de la fase rápida del movimiento es una consecuencia de la asimetría en el tono vestibular. Con base en este hallazgo, según su intensidad creciente, hay tres tipos de nistagmos: aquellos que sólo se manifiestan en la mirada extrema (fase rápida), los que también aparecen en la mirada primaria, y los que se manifiestan en cualquier posición de los ojos en el campo de la mirada.

La asimetría en el tono oculomotor se origina en un defecto en el receptor laberíntico, en el nervio vestibular, o en los núcleos vestibulares. De esta manera, se distinguen un nistagmo vestibular de dirección fija central y otro periférico.

Los nistagmos vestibulares periféricos tienen la fase rápida hacia el lado opuesto a la lesión y no interfieren el seguimiento lento y el nistagmo optocinético. Los nistagmos vestibulares centrales se originan en lesiones de la vía vestibulooculomotora a nivel central e interfieren de manera temprana con el seguimiento lento. Además, el nistagmo optocinético se altera muy pocas veces, y no es raro que las sacudidas del ojo no sean sólo en el plano horizontal, sino más complejas, verticales, rotatorias, y/o oblicuas. El hecho fundamental para recordar es que cualquiera de estas variedades indicará siempre una afectación central. El reflejo vestibuloocular es de importancia fundamental para mantener los ojos estables frente a las aceleraciones cefálicas. Es un reflejo de arco simple, muy rápido (15 mseg), producido por las señales que, generadas en el laberinto por los movimientos cefálicos, van a los núcleos oculomotores. Este reflejo permite la realización de ajustes permanentes de la visión al caminar o mover la cabeza.

Nistagmos horizontal y vertical de dirección fija. El reflejo vestibuloocular horizontal es simple y es fácil de entender su resultado por la asimetría en el tono vestibular que origina el nistagmo horizontal de dirección fija o nistagmo vestibular. El reflejo vestibuloocular vertical es más complejo. Anatómicamente, la geometría de los conductos semicirculares produce una ligera asimetría vertical que lleva los ojos en fase lenta hacia arriba y que debe ser corregida permanentemente por el sistema nervioso central a través del flóculo y del paraflóculo. De acuerdo a lo anterior, lesiones a este nivel producen nistagmo vertical hacia abajo. Además, para coordinar el reflejo vestibuloocular vertical se requiere una acción conjunta de un conducto semicircular anterior de un lado con el conducto posterior del lado opuesto. Anatómicamente y farmacológicamente ambos sistemas son diferentes. Así, lesiones de la vía del conducto posterior cuando cruza la línea media producen nistagmo vertical hacia abajo. El flóculo inhibe la vía del conducto anterior, pero no la del posterior; por lo tanto, lesiones en este nivel producen también nistagmo vertical hacia abajo.

Hay dos tipos de nistagmos verticales de dirección fija: el nistagmo vertical hacia arriba asociado con lesiones

a nivel bulbar, y causado por alteración de las vías ascendentes desde los conductos anteriores (y/o las vías otolíticas) en la unión pontomesencefálica o pontomedular, y el nistagmo vertical hacia abajo, relacionado con lesiones bajas del tronco, en la unión bulbomedular. Su causa más común son las degeneraciones cerebelosas (hereditarias, esporádicas o paraneoplásicas), la malformación de Arnold-Chiari y las intoxicaciones (anticonvulsivos y litio), así como lesiones del vermis de causas diversas como esclerosis múltiple, y lesiones vasculares y tumorales. Estos nistagmos pueden ser congénitos

Nistagmo periódico alternante. Este es un nistagmo horizontal, espontáneo, presente en la mirada primaria que cambia de dirección luego de varios minutos. Antes de iniciar el ciclo en la dirección contraria, puede haber silencio en los movimientos o un breve nistagmo vertical. El ciclo completo dura ± 3 min (si no se observa con paciencia para detectarlo, este tipo particular de nistagmo conducirá a grandes confusiones). Puede ser congénito o adquirido. Según su causa, el adquirido puede clasificarse en dos grupos: a) asociado con lesiones de la úvula y el nódulo cerebelosos, con más frecuencia por tumores y la malformación de Arnold-Chiari, lo cual produce un efecto inhibitorio sobre los núcleos vestibulares, y b) asociado con pérdida de la visión, por ejemplo en pacientes con hemorragias vítreas, y cataratas, entre otros. Este tipo de nistagmo desaparece cuando se corrige la pérdida visual. Además, esta forma de nistagmo puede tratarse exitosamente con baclofén o gabapentina.

Nistagmos disociados y combinación de nistagmos. Cuando la lesión causal del nistagmo se ubica en las proximidades de los núcleos oculomotores o de sus conexiones no es raro que también se afecten los mecanismos de la mirada conjugada. En estos casos, se producen los nistagmos disociados en los que ambos ojos pueden batir con frecuencia o direcciones distintas. Las variedades que se pueden presentar son múltiples, y siempre indican una lesión en el tallo encefálico.

Oftalmoplejía internuclear. Como se analizó antes, en la oftalmoplejía internuclear una lesión de las conexiones entre los núcleos del III y VI pares craneales (fascículo longitudinal medio -FLM-) ocasiona que el ojo del lado de la lesión se quede en la abducción con sacudidas paréticas del ojo que abduce (figura 19-5).

Nistagmo de Bruns. Este es un nistagmo combinado de gran valor localizador que indica una lesión en la cara lateral de la protuberancia. Se caracteriza por la asociación de un nistagmo vestibular con la fase rápida opuesta a la lesión con un nistagmo parético en el lado de la lesión. Ambos son de dirección fija, con la fase rápida hacia el lado de la desviación de la mirada, pero de aspecto completamente distinto (sacudidas regulares y poco amplias en el caso del nistagmo vestibular y sacudidas irregulares, amplias, sin alcanzar la extrema mirada, en el caso del nistagmo parético). La causa más común de este tipo de nistagmo, sobre todo en niños, son las lesiones tumorales en el tallo encefálico.

Nistagmo pendular adquirido. Este nistagmo puede ser horizontal, vertical o combinado (p. ej., circular, elíptico). Puede ser simétrico, disociado o claramente mono-ocular.

Puede deberse a lesión de las vías dentatorubroolivas (triángulo de Guillain Mollaret), incluyendo el tegmento dorsal del puente, el núcleo rojo, el núcleo vestibular medial y la oliva inferior. Con mucha frecuencia se relaciona con alteraciones desmielinizantes (esclerosis múltiple), aunque también puede encontrarse en pacientes con otras enfermedades.

Movimientos oculares anormales no nistágmicos

La presencia de fluctuaciones en las sacudidas oculares debe llevar al clínico a dudar del diagnóstico de nistagmo, que, por definición, es rítmico. Un mecanismo fundamental por el que se pueden producir estas alteraciones son los llamados fenómenos de intrusión sacádica, en los cuales el sistema voluntario generador de los movimientos rápidos, sistema sacádico, irrumpe en forma involuntaria. Este fenómeno se produce por lesiones de un grupo de neuronas situado en línea media, dorsal al complejo nuclear del III par, conocido como neuronas pausa, las cuales tienen un efecto inhibitorio. Estas anomalías tienen diferentes grados, de acuerdo a la magnitud de su expresión clínica.

El opsoclono se caracteriza por la presencia de movimiento rápidos, irregulares, sin pausa intersacádica, en todos los planos ("sacadomanía"). El aleteo (flúter) ocular aparece con la fijación ocular y es un rápido ir y venir -de ahí el nombre- de los ojos en un plano definido, horizontal, de breve duración, durante el que puede haber oscilopsia.

Estas alteraciones tienen importancia en los niños por estar asociadas a cuadros neurológicos de presentación frecuente en la infancia, tales como encefalitis viral, neuroblastoma, síndromes paraneoplásicos, hidrocefalia, coma hiperosmolar, fármacos (diazepam y fenitoína), enfermedades sistémicas (hepatitis, SIDA), tóxicos (talio, tolueno), o como parte de la encefalopatía mioclónica de Kinsbourne ("ojos y pies danzantes"). Por último, hay fenómenos de intrusión sacádica sólo presentes en los intentos de fijación que son clasificados de acuerdo a sus características electrooculográficas (oscilación macrosacádica, y ondas cuadradas, entre otras).

El "nistagmo epiléptico" es un fenómeno activo, mal denominado nistagmo, producto de la estimulación cortical que provoca contracciones tonicoclónicas de la mirada en el plano horizontal. Habitualmente, cada vez que aparece una crisis ocular epiléptica, el paciente que tiene alteración de conciencia profundiza periódicamente el mismo. Esto lo diferencia de los otros nistagmos que inexorablemente desaparecen con el coma. Es posible observar restos nistágmicos en pacientes con encefalitis y meningitis.

Algunas consideraciones prácticas sobre la semiología del nistagmo en niños

La semiología del nistagmo en el niño está basada en la observación del comportamiento de los ojos, ya que debido a la escasa colaboración de estos pacientes es difícil usar los estudios más sofisticados empleados en el adulto. Esto no es un obstáculo de consideración, ya que

es posible clasificar la mayor parte de estos movimientos obteniendo los siguientes datos:

1. Observación: durante el interrogatorio debe verse si los ojos presentan movimientos, y de existir, recabar datos sobre la ritmicidad y periodicidad.
2. La desviación de la mirada es la maniobra más usada en clínica. Se debe provocar llamando la atención hacia los lados o en el plano vertical. Se observa si es igual la excursión y la velocidad con la que se mueven ambos ojos.
3. Con los párpados cerrados es posible observar el comportamiento de los ojos cuyas córneas se perfilan en los párpados. Esto puede ser completado apoyando suavemente -para no bloquear las sacudidas- los pulpejos de los dedos sobre los párpados ocluidos.
4. La prueba del péndulo, tan útil en la semiología del adulto, es fácil de improvisarla empleando la luz de una linterna o cualquier objeto que se desplace delante del campo de mirada. De esta manera, es fácil observar el barrido de los ojos que para ser normal debe ser suave y no entrecortado, de lo contrario debe considerarse patológico y de causa central.
5. Para examinar el nistagmo optocinético, se desplace lentamente delante del paciente una tira de tela blanca con bastones negros. Una forma mucho más práctica de provocarlo es la de tomar al niño por las axilas y girarlo despacio, haciendo que el eje de giro pase por del cuerpo del examinador que mantiene los ojos abiertos. La velocidad con la que se realiza este giro debe ser lo suficientemente baja y constante como para no estimular de manera concomitante los receptores vestibulares -subliminal-; de esta manera se logra una estimulación que es puramente visual.

En todos los casos, esta semiología se completa con la exploración física que, de ser posible, debe incluir la exploración de la audición, pares craneales, y pruebas vestibuloespinales y cerebelosas. Para un análisis detallado de la exploración neurológica en la edad pediátrica, se refiere al lector al capítulo de *Neuropediatria*.

MIOCIMIA DEL OBLICUO SUPERIOR

Una alteración infrecuente en los trastornos de la estabilidad de la mirada es la miocimia del oblicuo superior. Los pacientes experimentan episodios recurrentes de diplopía vertical y oscilopsia en el ojo afectado. Se acompaña de sensación de temblor (ocular o palpebral) durante el episodio. Este cuadro puede suceder a una parálisis del oblicuo mayor o ser esencial. También se ha descrito en pacientes con tumores del puente y en personas con esclerosis múltiple. No obstante, la evolución de este cuadro es benigna en la mayor parte de los casos.

VÉRTIGO POSICIONAL PAROXÍSTICO

El vértigo posicional paroxístico se define como una sensación paroxística subjetiva de rotación que ocurre en

relación con cambios en la posición del cuerpo o de la cabeza. De manera típica, estos episodios son intensos pero de duración corta, en la mayoría de los casos de menos de 30 segundos. Robert Barany fue el primero en introducir el concepto de vértigo posicional, y en estudiar e integrar la anatomía y fisiología básicas del sistema vestibular, por lo que ganó el premio Nobel de Medicina en 1924.

Fisiopatología. En la actualidad se cree que esta entidad se debe al desplazamiento de los receptores de gravedad (otolitos de la mácula del utrículo de los conductos semicirculares). El conducto semicircular posterior es el que se afecta en la mayor parte de los casos. Los otolitos están formados por sales de carbonato de calcio y son sensibles a la gravedad y al desplazamiento de los esterocilios en la mácula del utrículo, lo cual genera una señal aferente para ajustar los diferentes grupos musculares utilizados para sentarse, pararse e inclinarse sin caerse. Cuando estas partículas (otolitos) se desplazan de su localización normal dentro de los conductos semicirculares (canalolitiasis), cambios en la posición del cuerpo con referencia al vector de la fuerza de gravedad generan un desplazamiento de endolinfa hacia la ampolla del conducto semicircular afectado. Lo anterior crea una sensación de vértigo rotacional y la presencia de un nistagmo paroxístico intenso.

Causas. Con mucha frecuencia, la causa del vértigo posicional paroxístico es idiopática. Sin embargo, también puede observarse en pacientes con traumatismo craneal, infecciones del oído, enfermedad vascular del oído interno, y en personas con la enfermedad de Ménière. Esta entidad también se denomina vértigo posicional paroxístico benigno cuando su causa no se relaciona con lesiones tumorales o eventos cerebrovasculares.

Diagnóstico. Los siguientes elementos deben estar presentes para hacer el diagnóstico de esta forma de vértigo.

1. El paciente se encuentra cómodo y asintomático cuando está sentado. En esta posición no hay signos de disfunción vestibular o anormalidades oculomotoras. De manera importante, no se observa nistagmo en la posición primaria de la mirada o en la mirada horizontal o vertical.
2. En pacientes en la fase aguda sintomática del vértigo, la maniobra de Dix-Hallpike (figura 19-6) induce en un periodo corto (aproximadamente 5 seg) vértigo intenso y nistagmo. En pacientes agudos o en las fases tempranas del vértigo, el nistagmo se identifica con facilidad, al contrario del paciente en fases más tardías del vértigo en quien el nistagmo se observa sólo con lentes especiales. Las características del nistagmo varían de acuerdo al conducto semicircular afectado. En pacientes con daño del conducto semicircular posterior (la forma más frecuente), el nistagmo se observa cuando la cabeza del paciente se encuentra colgando hacia la derecha o la izquierda. Cuando el afectado es el conducto semicircular posterior derecho, la dirección del nistagmo es en el sentido de las manecillas del reloj y hacia arriba. Por el contrario, si el afectado es el conducto semicircular posterior izquierdo, el nistagmo

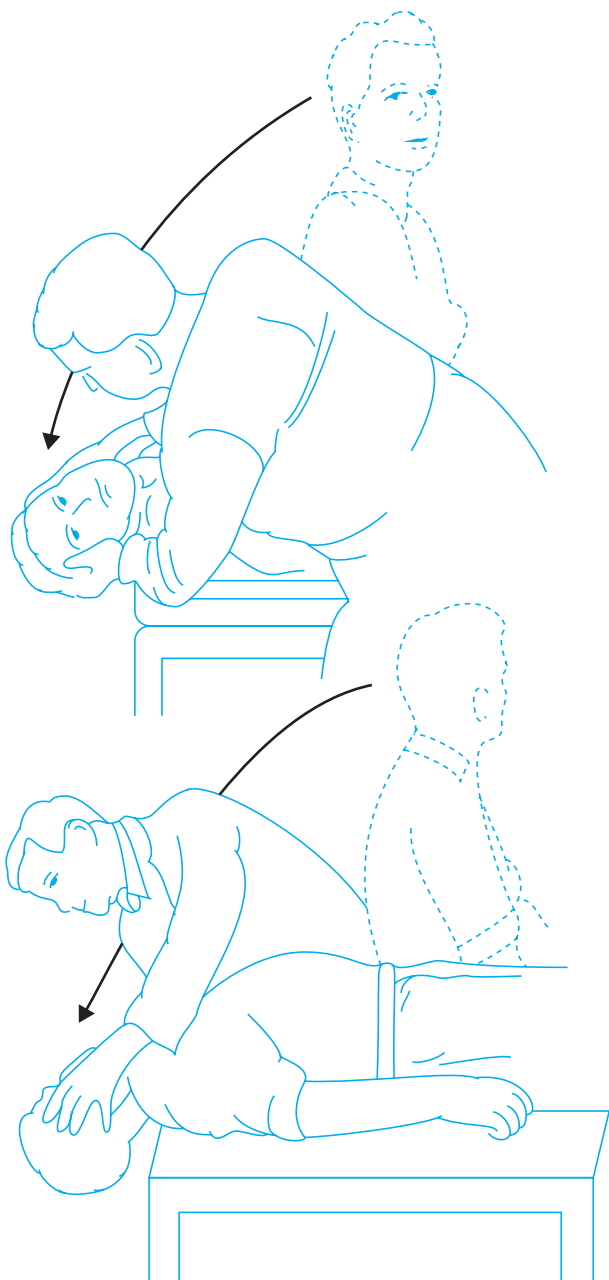


Figura 19-6. Maniobra de Dix-Hallpike para el diagnóstico de vértigo posicional benigno.

mo será hacia arriba, pero en contra de la dirección de las manecillas del reloj. Aquí, debe recordarse que la denominación del nistagmo se hace según la dirección de la fase rápida del movimiento. Con esta maniobra, el vértigo y el nistagmo no deben durar más de 30 segundos. Cuando el paciente toma la posición sentada, ambos síntomas reaparecen; sin embargo, la dirección del nistagmo es hacia abajo y no debe durar más de 30 segundos. La presencia de un nistagmo hacia abajo, cuando la cabeza se encuentra colgando, sugiere

re la existencia de enfermedad a nivel del conducto semicircular anterior, lo cual es bastante inusual. Cuando el daño es en el conducto semicircular horizontal, la rotación de la cabeza con el paciente en posición supina (no con la cabeza colgando), resulta en un nistagmo horizontal paroxístico.

3. Aunque es posible observar náuseas y vómito durante las fases iniciales del vértigo, estos síntomas no ocurren después de 24 a 48 h de la aparición de los síntomas.
4. Aunque los síntomas más drásticos se reproducen con la maniobra de Dix-Hallpike, otras maniobras tales como una inclinación de la cabeza para alcanzar un objeto, mirar por el espejo retrovisor, inclinarse hacia adelante, entre otras, pueden causar vértigo y caídas.

Tratamiento. Luego de identificarse el conducto semicircular afectado, debe realizarse una maniobra de reposicionamiento para devolver los otolitos a la mácula de el utrículo, o para dispersarlos de tal manera que no estimulen más las corrientes de endolinfa durante cambios en la posición. La maniobra de Epley es muy útil para tratar los pacientes con vértigo posicional causado por lesión del conducto semicircular posterior, obteniendo resultados satisfactorios hasta en 75% de los pacientes. En personas con síntomas debidos a trastornos del conducto semicircular horizontal, la rotación en "asador" es en particular útil. Debe tenerse en cuenta que las medicaciones que tradicionalmente se usan para el control de las náuseas y del vómito, no son útiles para tratar esta entidad más allá de las 24 h de su inicio. En casos muy raros, en especial cuando los síntomas tienen varios años de estar presentes, las maniobras de reposicionamiento no funcionan y puede considerarse cirugía como una alternativa terapéutica.

Después de la maniobra de reposicionamiento se aconseja mantener al paciente en reposo por 24 h, evitando los movimientos que puedan desencadenar vértigo. Después de este periodo, se pide al paciente mover su cabeza y cuerpo en todas las direcciones. Antes de realizar la maniobra de reposicionamiento debe asegurarse que el paciente no tenga una lesión en el cuello (vértigo posicional postraumático). En estos casos, siempre debe practicarse un estudio radiográfico de la columna cervical. Cerca de un 10% de los pacientes presenta una recaída, en muchos casos asociados con la hiperextensión de la cabeza durante procedimientos dentales, en el salón de belleza, y durante actividades recreacionales, entre otros. Algunos pacientes presentan lesión de múltiples conductos semicirculares. En estos casos, cada conducto debe tratarse de manera independiente, con frecuencia a intervalos de tiempo separados.

POSTURA Y EQUILIBRIO

La evaluación de la capacidad de un individuo para caminar inicia con la observación del sujeto al ponerse de pie y sentarse en condiciones estáticas y dinámicas. A conti-

nuacion se revisan los mecanismos anatómicos básicos relevantes para la regulación del reflejo vestibuloespinal (RVE). Asimismo, se revisa la modulación vestibular, propioceptiva, visual y motora en condiciones normales y patológicas. La evaluación clínica del paciente con inestabilidad es el principal objetivo de esta sección.

PRINCIPIOS DEL CONTROL POSTURAL

El control del equilibrio durante la bipedestación es una función compleja. La presencia de una alteración en cualquiera de los sistemas aferentes o eferentes del control del equilibrio puede afectar la estabilidad postural. En el cuadro 19-7 se resumen las anomalías posturales más comunes producidas por lesiones que afectan los sistemas nerviosos central y periférico. El centro de gravedad (CG) de un objeto es el sitio en el cual toda la masa se comporta como si estuviera concentrada en ese punto, con respecto al efecto de la gravedad. En seres humanos sanos se encuentra en la región inferior del abdomen y ligeramente anterior a las articulaciones de la rodilla. Para un control efectivo del equilibrio, el CG debe adaptar su posición para compensar los cambios posicionales que de otro modo llevarían a una caída. En condiciones normales, la posición del cuerpo tiene una inclinación menor a 4 grados. Una evaluación exhaustiva del reflejo vestibuloespinal incluye la valoración de los sistemas vestibular, postural propioceptivo y visual (tres sistemas aferentes sensitivos). Además, exige una evaluación de la respuesta motora compensadora (refleja) a los cambios dados por el efecto de la gravedad, y los movimientos angular y lineal. También es necesario evaluar los cam-

bios del entorno en la superficie de la tierra, de la iluminación y de la información visual (obstáculos, y objetos en movimiento que se acercan o se alejan, entre otros).

Anatomía del reflejo vestibuloespinal (RVE). La anatomía del RVE incluye proyecciones desde los núcleos vestibulares hacia células del asta espinal anterior a través de tres vías principales: la vestibuloespinal lateral (VEL), la vestibuloespinal medial (VEM) e, indirectamente, la vía reticuloespinal (VRE). El vermis cerebeloso ventral (nódulo y úvula) se relaciona de manera estrecha con estas vías. Las neuronas del tracto VEL se proyectan hasta niveles tan bajos como la médula espinal sacra. Las neuronas del tracto VEM proyectan a través de fibras del fascículo longitudinal medio (FLM) hasta la médula espinal cervical y torácica superior.

La vía VEL lleva información tónica desde los otolitos relacionada con la acción de la gravedad y la aceleración lineal. En gatos descerebrados, la rotación sobre el eje longitudinal aumenta el tono muscular extensor durante una inclinación lateral inferior y disminuye el tono de los músculos flexores recíprocos (Wilson, 1978). La estimulación eléctrica de los núcleos vestibulares también origina excitación monosináptica de motoneuronas extensoras e inhibición de las motoneuronas flexoras (Lund, 1965). Las proyecciones de la vía VEL alcanzan neuronas en la médula espinal cervical, torácica y lumbar.

La vía VEM regula principalmente el reflejo vestibulo-cólico para la estabilización de la cabeza y los ojos en el espacio; es el vínculo entre los conductos semicirculares que proyectan a las motoneuronas cervicales que inervan los músculos del cuello (Markham, 1987). A diferencia de la vía VEL, no hay conexiones monosinápticas directas entre la VEM y las motoneuronas. El pa-

Cuadro 19-7. Anormalidad de la postura en pacientes con los síndromes neurológicos más comunes

	Prueba de Romberg	Nistagmo	Caídas	Náuseas/vómito	Prueba talón-rodilla	Prueba dedo-naríz
1. Laberintitis aguda	Caída hacia el lado de la lesión	+	Infrecuente	Frecuente	Normal	Normal
2. Evento cerebrovascular cerebeloso agudo; úvula, vermis ventral	Caída hacia el lado de la lesión	+	Posibles	Frecuente	Normal	Normal
3. Síndrome medular lateral	Caída hacia el lado de la lesión	+ 50%	Infrecuente	Frecuente	Normal	Normal
4. Síndrome medular medial	Caída hacia el lado contrario de la lesión	+	Infrecuente	Frecuente	Normal	Normal
5. Infarto agudo del <i>nódulo</i>	Caída hacia el lado contrario de la lesión	+	Infrecuente	Frecuente	Normal	Normal
6. Pérdida vestibular bilateral	Positiva solamente cuando el paciente está parado sobre un cojín de espuma	—	Frecuente	Probablemente no presentes	Normal	Normal
7. Lesiones del vermis cerebeloso dorsal (degeneración cerebelosa por alcohol)	Balanceo hacia adelante y hacia atrás	±	Infrecuente	No	Anormal	Normal
8. Neuropatía periférica	Positiva y con los ojos cerrados	—	Frecuente	No	Anormal con los ojos cerrados	Anormal con los ojos cerrados

trón de organización es similar a las conexiones que unen los conductos semicirculares a las neuronas oculomotoras para el control del reflejo vestibuloocular (RVO)

La vía reticuloespinal (VRE) se origina de neuronas de la formación reticular bulbar y recibe información de los núcleos vestibulares. Se proyecta principalmente a motoneuronas de la médula espinal lumbar. La mayor parte de las neuronas de la vía VRE reciben aferencias de los otolitos o de una combinación otolito-canalicular (Llinas, 1964). Estas neuronas juegan un papel importante en los reflejos posturales dependientes de la gravedad en el cuello, tronco y extremidades. La estimulación de la formación reticular pontomedular genera una disminución del tono extensor y flexor (Mauritz, 1977). Como ocurre con la vía VEL, la estimulación de la VRE influye en la actividad de motoneuronas alfa y gamma.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS PROPIOCEPTIVAS QUE INTERVIENEN EN EL MANTENIMIENTO DE LA POSTURA

Haz o fascículo espinocerebeloso lateral. El haz espinocerebeloso lateral recibe información de los músculos y articulaciones a través de los husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares tanto del tronco como de las extremidades inferiores. Esta información entra a la médula espinal a través del ganglio de la raíz posterior y hace sinapsis en la base de la sustancia gris posterior (columna de Clark). Los axones de la segunda neurona ascienden por la médula espinal del lado ipsilateral y terminan en el bulbo raquídeo, donde posteriormente entran al pedúnculo cerebeloso inferior y terminan en el cerebelo. Dado que esta vía se extiende desde segmentos lumbosacros hasta el octavo segmento cervical, contiene información propioceptiva y postural de los miembros inferiores.

Haz o fascículo espinocerebeloso anterior. El haz espinocerebeloso anterior recibe información somatosensorial a través de las aferencias de la raíz dorsal, las cuales hacen sinapsis en la base de la columna gris posterior. Los axones de la segunda neurona se decusan y ascienden al cerebelo, entrando a través del pedúnculo cerebeloso superior. Esta vía transmite información de los husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares del tronco y miembros superiores, con una menor proporción de información proveniente de los miembros inferiores. Esta vía también lleva información motora a las interneuronas espinales. Las fibras que se han decusado a la médula espinal contralateral vuelven a cruzarse una vez más en el tallo encefálico mientras ascienden al cerebelo.

Efectos visuales sobre el control postural. En los adultos sanos, el balanceo corporal que ocurre con los ojos cerrados disminuye entre un 50 a 65% con los ojos abiertos. En los individuos en movimiento, la estabilización visual de la postura se basa principalmente en el ángulo de inclinación más que en la velocidad del movimiento (Mauritz, 1977). Hay una relación lineal entre la dismi-

nución de la agudeza visual general y la inestabilidad postural, que es dos veces más importante en el equilibrio anteroposterior que para el lateral. El área central del campo visual domina el control postural. En el balanceo lateral, las distancias ojo-objeto están relacionadas linealmente; por lo tanto, el balanceo corporal aumenta con una mayor distancia.

Fisiología del reflejo vestibuloespinal. La unidad fundamental para el control del tono muscular en el tronco y en las extremidades es el reflejo tendinoso profundo (RTP). Los RTP de los músculos antigravitacionales están sometidos al efecto combinado de influencias tanto excitatorias como inhibitorias; las primeras se originan en el VEL y en la formación reticular rostral, y las segundas en la corteza pericrucial, la formación reticular, los núcleos de la base y el cerebelo. Si se elimina la influencia inhibitoria de la corteza y los núcleos de la base al seccionar el mesencéfalo en modelos animales experimentales, el estado característico de contracción de los músculos antigravitacionales aparece. En animales descerebrados, el tono puede ser modificado por diferentes posiciones de la cabeza (aferencias otolíticas).

Los reflejos vestibuloespirales que se originan en la mácula de los otolitos han sido estudiados experimentalmente en animales expuestos a caídas súbitas. En estos casos, las respuestas del EMG en los músculos de los miembros inferiores ocurren tan temprano como 60 a 80 mseg. De igual manera, las respuestas de EMG son detectadas tan temprano como a los 47 mseg después de una estimulación auditiva en un paciente con el fenómeno de Tulio (vértigo inducido por ruido; Brandt, 1988).

Cuando un sujeto se pone de pie en una plataforma cuya superficie es fija y el campo visual estable, las aferencias somatosensoriales y visuales dominan la orientación y el equilibrio, ya que estas aferencias son más sensibles que el sistema vestibular a los cambios súbitos en la posición del cuerpo (Paulus, 1984; Nashner 1985). El sistema somatosensorial, a través de la propiocepción muscular, es más sensible a los cambios rápidos en la orientación del cuerpo, mientras que la visión es más sensible a cambios más lentos.

Cuando un sujeto se pone de pie en una plataforma móvil, los músculos del tronco y de las piernas se contraen rápidamente para que el centro de gravedad vuelva a la posición de equilibrio; esto se ha demostrado al encontrar diferentes respuestas de la latencia de EMG en los músculos de los miembros inferiores. Las latencias cortas y medianas, que son probablemente de origen propioceptivo, pueden ser evaluadas en un paciente sentado en una plataforma inclinada con la cabeza fija. La contribución de la vía vestibuloespinal en el ajuste de la postura en esta situación es menos importante y, en estas condiciones, la propiocepción se vuelve claramente la información más relevante para el control del equilibrio. En pacientes que presentan pérdida vestibular bilateral, la plataforma oscilante genera una caída hacia atrás sólo cuando la prueba se realiza con los ojos cerrados. De esta manera, se puede concluir que los cambios rápidos y transitorios son compensados sobre todo por la propiocepción. En contraste, los cambios lentos de desplaza-

miento del cuerpo dependen en una mayor medida de la aferencia vestibular y en menor proporción de la información visual y propioceptiva.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA POSTURA

Prueba de Romberg. El estudio clínico de la postura comienza evaluando al paciente en bipedestación con los talones juntos, observando su capacidad para mantenerse en esta posición sin caerse. Si el paciente no puede mantenerse de pie, debe valorarse la capacidad para mantenerse sentado sobre la cama con los pies suspendidos en el borde sin apoyo. En 1846, Romberg describió que los pacientes con pérdida de la propiocepción secundaria a *tabes dorsalis* tenían gran dificultad para mantenerse de pie con los ojos cerrados y los pies juntos (Romberg, 1851; Lanska, 2000). Después, Barany indicó que los pacientes con una lesión vestibular periférica aguda caían hacia el lado de la lesión (Barany, 1910). Es importante tener en cuenta que hay varias lesiones centrales que causan anomalías en la prueba de Romberg, las cuales serán abordadas posteriormente. Los sujetos con anomalías del vermis cerebeloso dorsal tienen a menudo una prueba de Romberg anormal, que no se ve afectada si el paciente tiene los ojos abiertos o cerrados.

Prueba de la marcha con ojos vendados ("stepping test"). Unterberger fue el primero en estudiar la tendencia que produce la estimulación vestibular o las lesiones vestibulares unilaterales en personas con los ojos vendados a desviarse en el eje vertical al caminar (Unterberger, 1938). Fukuda observó resultados similares al solicitar al paciente que camine en una misma posición, dando aproximadamente 50 a 100 pasos (Fukuda, 1959). Ambas pruebas se realizan con los brazos extendidos hacia delante. La sensibilidad y especificidad de estas técnicas tomadas individualmente es baja y deben interpretarse en conjunto con la historia clínica y los otros datos en el paciente.

Marcha en tándem. La marcha en tándem con los ojos abiertos es una prueba de la función cerebelosa, ya que la visión compensa las pérdidas vestibulares y la función propioceptiva. Las lesiones hiperagudas vestibulares pueden afectar la capacidad del sujeto para realizar la marcha en tándem. Cuando los ojos están cerrados, esta prueba provee información acerca de la función vestibular y propioceptiva.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Las lesiones de las vías vestibulares, independientemente de su localización, ocasionan alteraciones de la postura y manifestaciones en el reflejo vestibuloocular caracterizadas por nistagmo y cambios en la prueba del impulso de la cabeza. La prueba del impulso de la cabeza sirve para diagnosticar disminuciones en la función vestibular uni-

lateral. Durante esta prueba, la cabeza del paciente es girada rápidamente por el examinador, de una manera abrupta y con gran aceleración, cerca de 20 grados hacia la derecha o la izquierda. Se le debe pedir al paciente que fije la mirada en la nariz del examinador. Después de detener la cabeza, el clínico debe observar los ojos del paciente buscando determinar si el paciente necesita sacadas oculares para fijar su mirada de nuevo en la nariz del examinador, en cuyo caso, la prueba se considera positiva. Durante la evaluación del paciente con anomalías de la postura, el clínico debe estudiar con mucho cuidado las características del nistagmo y realizar la prueba del impulso de la cabeza para localizar la lesión.

Incapacidad de mantenerse de pie con los ojos cerrados. Los pacientes con lesiones que afectan las columnas posteriores son incapaces de pararse con los ojos cerrados o de hacerlo en la oscuridad. Aunque la sífilis era considerada como la causa más común de este fenómeno en los siglos XIX y XX, la pseudotabes diabética es quizá la más frecuente en la actualidad.

Síndrome vestibular agudo (SVA). Se define como un episodio de disfunción vestibular unilateral de inicio súbito como consecuencia de una lesión en el laberinto membranoso, o en el nervio vestibular, o en su zona de entrada al tallo. Aquí, es importante recordar que la irrigación del oído interno está dada por la arteria auditiva interna, la cual es una rama de la arteria cerebelosa anterior inferior. Los síntomas más comunes en estos pacientes son inestabilidad, vértigo, intolerancia al movimiento, náuseas, vómito e incremento en el tono vagal. Los signos más importantes son: 1) anomalías en el reflejo vestibuloespinal que generan en el paciente la incapacidad para mantenerse de pie, sentarse sin ayuda o realizar la marcha en tándem. En estos casos, el paciente se cae hacia el lado de la lesión. 2) Anomalías del reflejo oculomotor que resulta en nistagmo (horizontal, unidireccional y que aumenta con la oscuridad) con un componente rápido hacia el lado opuesto de la lesión y una prueba de impulso de la cabeza positiva hacia el lado de la lesión. 3) Anomalías del reflejo otolítico que genera una desviación escualizada de la mirada. Esta manifestación es menos frecuente que las anteriores.

Síndrome vestibular crónico (SVC). Los pacientes con pérdida de la función vestibular bilateralmente presentan un desequilibrio significativo con una prueba de Romberg negativa, porque la información posicional originada en las columnas posteriores se mantiene intacta. Para neutralizar la influencia de la propiocepción, con el fin de evaluar el sistema vestibular, se pide al paciente que se pare sobre un cojín de espuma. De esta manera se bloquea la información de los cordones posteriores. Esta variación de la prueba de Romberg aumenta la sensibilidad de la misma para las lesiones vestibulares crónicas. A diferencia de las lesiones unilaterales agudas, la dirección del balanceo en estos pacientes es sobre todo hacia adelante y atrás. Es frecuente que la ataxia de la marcha sea intensa. De manera típica, estos pacientes no tienen nistagmos y su prueba de impulso de la cabeza es positiva no sólo en el plano horizontal sino también en el vertical.

Presentación seudolaberíntica de un evento cerebrovascular cerebeloso. Las lesiones que afectan el nódulo cerebeloso y la úvula dentro del territorio vascular de la porción media de la arteria cerebelosa posterior e inferior, pueden producir síntomas similares a los observados en un paciente con un síndrome vestibular agudo. En el examen oculomotor se encuentra nistagmo horizontal que con frecuencia es bidireccional, aunque puede ser unidireccional. El nistagmo no suele aumentar con la oscuridad. Es importante resaltar que estos pacientes tienen una prueba de impulso de la cabeza negativa.

Síndromes medular lateral y medial. Las lesiones en la región lateral del bulbo y, con menos frecuencia en la porción medial del bulbo, generan alteraciones de la postura con nistagmo. Mientras que un paciente con síndrome medular lateral suele caerse hacia el lado de la lesión, el individuo con un síndrome medular medial tiende a caerse hacia el lado opuesto de la lesión. Alrededor de 50% de los pacientes con síndrome medular lateral tiene nistagmo horizontal. Los hallazgos neurológicos asociados son frecuentes y el clínico experimentado no tiene dificultades en realizar el diagnóstico.

REFERENCIAS

- Amarencu P, Rouillet E, Hommel M et al.:** Infarction in the territory of the medial branch of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1990;53:731-735.
- Anderson DS, Kappelle LJ, Eliasziw M et al.:** Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid disease. *Stroke* 2002;33:1963-1968
- Baloh RW, Jacobson K, Winder T:** Drop attacks with Meniere's syndrome. II. Clinicopathologic correlation. *Ann Neurol* 1990;28:384-387.
- Baloh RW, Vinters HV:** White matter lesions and disequilibrium in older people. *Arch Neuro* 1995;52:975-981.
- Baloh RW, Yee RD, Honrubia V:** Eye movements in patients with Wallemberg's syndrome. *Vestibular and Ocular Physiology. Ann NY Acad Sci. Ed Cohen B.* 1981;374:600-613.
- Barany R:** Neue Untersuchungsmethoden, Die beziehungen zwischen Vestibular-apparat, Kleinhirn, Grosshirn Und ruckenmark betreffend. *Wien Med Wochenschr* 1910;60:2034-2038.
- Bolton PS, Goto T, Schor RH et al.:** Response of pontomedullary reticulospinal neurons to vestibular stimuli in vertical planes: Role in vertical vestibulospinal reflexes of the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 1992;67:639-647.
- Brandt T, Daroff RB:** The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes. *Ann Neurol* 1980;7:195-203.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr. et al.:** Optic Neuritis Treatment Trial. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-588.
- Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al.:** Optic Neuritis Study Group. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-1769.
- Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al.:** Optic Neuritis Study Group. High-and low-Risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.
- Black FO, Shupert CL, Peterka RJ, Nashner LM:** Effects of unilateral loss of vestibular function on the vestibulo-ocular reflex and postural control. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:884-889.
- Boghen DR, Glaser JS:** Ischemic optic neuropathy. The clinical profile and natural history. *Brain* 1975; 98: 689-708.
- Brandt T, Dieterich M:** Oscillopsia and motion perception. En: Kennard C, Clifford Rose F, (ed). *Physiological aspects of clinical neurophthalmology.* London: Chapman & Hall, 1988:321-340.
- Brantberg K, Ishiyama A, Baloh RW:** Drop attacks secondary to superior canal dehiscence syndrome. *Neurol* 2005;64:2126-2128.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F et al.:** Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-1582
- Corbett JJ, Thompson S:** The rationale management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 1989;46:1049-1051.
- Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW et al.:** Side effects of glucocorticoid treatment: experience of the optic neuritis treatment trial. *JAMA* 1993;269:2110-2112.
- Davis DG, Smith JL:** Periodic alternating nystagmus: a report of eight cases. *Am J Ophthalmol* 1971;72:757-762.
- Donders RCJM:** Clinical features of transient monocular blindness and the likelihood of atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:247-249.
- Duncan GW, Parker SW, Fisher CM:** Acute cerebellar infarction in the PICA territory. *Arch Neurol* 1975;32:364-368.
- Fetter M, Zee DS:** Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 1988;59:370-393.
- Fife TD, Baloh RW:** Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 1993;34:694-702.
- Friedman DI, Jacobson DM:** Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002;59:1492-1495.
- Fukuda T:** The stepping test: Two phases of the labyrinthine reflex. *Acta Otolaryngol* 1959; 50:95-108.
- Halmagyi GM, Curthoys IS:** A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-739.
- Hayreh SS:** Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma and oedema of the optic disc. *Br J of Ophthalmol* 1969;53:721-746.
- Hill DL, Daroff RB, Ducros A, Newman NJ, Biousse V:** Most cases labeled as "retinal migraine" are not migraine. *J Neuro-Ophthalmol* 2007;27(1):3-8.
- Horton JC, Hoyt WF:** The representation of the visual field in human striate cortex. *Arch Ophthalmol* 1991;109:816-824.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al.:** CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1A therapy initiated during a

- first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al.:** BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
- Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO et al.:** Baseline visual field profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:213-234.
- Kim JS, Moon SY, Kim KY et al.:** Ocular contrapulsion in rostral medullary infarction. *Neurology* 2004;63:1325-1327.
- Llinas R, Terzuolo CA:** Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities. Reticular inhibitory mechanisms on alpha-extensor motoneurons. *J Neurophysiol* 1964;27:579-591.
- Lanska DJ, Goetz CG:** Romberg's sign: Development, adoption and adaptation in the 19th century. *Neurology* 2000;55:1201-1206.
- Lee H, Yi HA, Cho YW et al.:** Nodulus infarction mimicking acute peripheral vestibulopathy. *Neurology* 2003;60:1700-1702.
- Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BVH, Park BR, Baloh RW:** Cerebellar infarction presenting isolated vertigo. *Neurology* 2006;67:1178-1183.
- Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ et al.:** Visual morbidity in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 1994;101:1779-1785.
- Lord SR, Clark RD, Webster IW:** Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. *J Gerontol* 1991;46:M69-M76.
- Lund S, Pompeiano O:** Descending pathways with monosynaptic action on motoneurons. *Experientia* 1965;21:602-603.
- Mauritz KH, Dichgans J, Hufschmidt A:** The angle of roll motion determines the displacement of subjective visual vertical. *Percept Psychophys* 1977;22:557-562.
- Markham CH:** Vestibular control of muscular tone and posture. *Can J Neurol Sci* 1987;14:493-496.
- Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM et al.:** Comparison of risk factors in patients with transient and prolonged eye and brain ischemic syndrome. *Stroke* 2002;33:2383-2390.
- Nashner LM, McCollum G:** The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis. *Behav Brain Sci* 1985;8:135-172.
- Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-1678.
- Paulus WM, Straube A, Brandt T:** Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain* 1984;114:1143-1163.
- Precht W, Shimazu H, Markham CH:** A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 1966;29:996-1010.
- Romberg M:** *Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen*. Berlin: Dunker, 1851.
- Rosemberg ML, Corbett JJ, Smith C:** Cerebrospinal fluid diversion procedures in pseudotumor cerebri. *Neurology* 1993;43:1071-1072.
- Schneider HA, Weber AA, Ballen PH:** The visual prognosis in temporal arteritis. *Ann Ophthalmol* 1971;3:1215-1230.
- Teasdale N, Stelach GE, Breunig A, Meeuwse HJ:** Age differences in visual sensory integration. *Exp Brain Res* 1991;85:691-696.
- Thomke F, Marx JJ, Iannetti GD et al.:** A topodiagnostic investigation on body lateropulsion in medullary infarcts. *Neurology* 2005;64:716-718.
- Torvik A, Torp S, Lindboe CF:** Atrophy of the cerebellar vermis in aging: A morphometric and histologic study. *J Neurol Sci* 1986;76:283-294.
- Tumarkin A:** The otolithic catastrophe: a new syndrome. *BMJ* 1936;2:175-177.
- Unterberger S:** Neue objective registrierbare Vestibularis. Koperdrehreaktion erhalten durch treten auf der stele: Der Tretversuch". *Arc Ohr.Nas u Kehlh. Heilk* 1938;145:478-490.
- Vuilleumier P, Bogousslavsky J, Regli F:** Infarction of the lower brainstem. Clinical, aetiological and MRI topographical correlations. *Brain* 1995;118:1013-1025.
- Waespe W, Wichmann W:** Oculomotor disturbances during visual-vestibular interaction in Wallemberg's lateral medullary syndrome. *Brain* 1990;113:821-846.
- Waespe W, Cohen B, Raphan T:** Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science* 1985;228:199-202.
- Wall M, George D:** Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991;114:155-180.
- Waterston JA, Halmagyi MG:** Unilateral vestibulotoxicity due to Gentamicin therapy *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;188:474-478.
- Wilson J, Peterson BW:** Peripheral and central substrates of vestibulospinal reflexes. *Physiol Rev* 1978;58:80-105.
- Wray SH:** The management of acute visual failure. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1993;56:234-240.

Imágenes diagnósticas en neurorradiología

*Sonia Bermúdez Muñoz, Orlando Díaz Daza,
Aníbal J. Morillo, Javier Romero, Gonzalo Ucrós R.*

A través de los años, las imágenes diagnósticas han sido de gran ayuda para las ciencias neurológicas. Desde el punto de vista diagnóstico, contribuyen a confirmar o a esclarecer entidades que se presumen clínicamente. En el campo terapéutico, el desarrollo del tratamiento endovascular ha modificado el manejo de las enfermedades vasculares. Como en cualquier área, la historia clínica del paciente es la principal herramienta diagnóstica. La carencia de un concepto clínico claro dificulta la orientación e interpretación de los diferentes estudios imagenológicos.

El advenimiento de las computadoras y su integración al campo de las imágenes diagnósticas también han contribuido de manera fundamental al desarrollo de las ciencias neurológicas. Debido a esto, algunos estudios de imágenes han dejado de existir o han encontrado nuevas aplicaciones. Así, por ejemplo, ha quedado atrás la neumocefalografía como estudio diagnóstico. La angiografía cerebral hoy día tiene un campo más amplio, siendo actualmente fundamental para el tratamiento endovascular.

En este capítulo se tratarán los diferentes tipos de imágenes diagnósticas y su aplicación actual y se revisarán las diferentes enfermedades del sistema nervioso central (SNC) desde el punto de vista neurorradiológico.

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

Las diferentes modalidades de imágenes diagnósticas incluyen la radiología convencional, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la angiografía cerebral, y los estudios de medicina nuclear (Flaherty, 2000).

RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

Fue de gran ayuda desde el principio del siglo pasado hasta aproximadamente el decenio de 1980-89, pero en

la actualidad su potencial diagnóstico está reducido a muy pocas entidades. Además de la radiografía lateral, existen varias proyecciones frontales, en las cuales se combina la angulación del tubo de rayos X y la posición del cráneo para mejorar la visualización de algunos rebordes óseos, como los contornos de las cavidades paranasales, las órbitas y otros. Algunos ejemplos de estas proyecciones son las de Caldwell, Waters y Towne.

Indicaciones actuales de la radiografía simple de cráneo

La disponibilidad de estudios con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones diversas, así como la posibilidad de examinar el cráneo en cortes y en forma de reconstrucciones tridimensionales ha relegado el uso de la radiografía convencional o simple del cráneo a unas condiciones excepcionales. A pesar de que en la mayor parte de las situaciones clínicas una radiografía convencional no ofrece información suficiente acerca de la gravedad o extensión de una lesión, se siguen realizando este tipo de estudios con indicaciones dudosas, como es el caso del traumatismo craneoencefálico. En este caso, es importante saber reconocer las fracturas como líneas radiolúcidas de bordes agudos, y poder diferenciarlas de estructuras de densidad similar, como las suturas y los surcos vasculares. En algunos casos, las fracturas pueden ser de mayor densidad que el hueso adyacente, especialmente si hay superposición de fragmentos. Como la presencia de fracturas craneales no da información alguna sobre el contenido craneal, es importante recordar que suelen ser necesarios estudios complementarios en caso de detectarse una fractura en una radiografía simple, pues sólo con estudios como la TC se puede determinar si hay hematomas epidurales o subdurales, hemorragia subaracnoidea, contusiones del parénquima cerebral, y otras lesiones.

Otro posible uso de la radiografía convencional es el estudio de las craneosinostosis o cierre prematuro de las

suturas con su consecuente deformidad craneal. La radiografía simple del cráneo ha sido desplazada por la TC con reconstrucción tridimensional, en la que además de evaluar la morfología craneal con gran detalle, es posible presentar al cirujano información relevante para la planeación de su corrección quirúrgica. La información obtenida en forma de cortes permite además evaluar el contenido craneal y detectar alteraciones morfológicas cerebrales y acumulaciones anormales de líquido en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular. Uno de los pocos usos actuales de la radiografía convencional del cráneo es la evaluación de las válvulas de derivación ventricular programables de Hakim, pues su visualización directa permite verificar su calibración. Como este tipo de válvulas tampoco es de uso universal, esta indicación también se limita a los casos en los que este tipo de derivación se ha utilizado. Otras indicaciones relativas son la detección de lesiones osteolíticas como las metástasis o el mieloma múltiple, o de lesiones blásticas como en la enfermedad de Paget o las metástasis de carcinoma de próstata.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Nació de la unión de la computadora con los equipos de radiología convencional en el inicio del decenio de 1970-79; revolucionó las ciencias neurológicas por su capacidad para mostrar el tejido cerebral. En esta técnica se emplea un tubo de rayos X, el cual se hace girar alrededor del paciente hasta lograr irradiar los tejidos desde diferentes ángulos. Los rayos X son recibidos por unos detectores dispuestos frente al tubo, los cuales pueden girar junto con éste o pueden estar organizados de manera fija, mientras el tubo gira y los irradia desde diferentes ángulos. Mediante técnicas de computación, la información recibida por los detectores puede convertirse en una matriz numérica con información acerca de la capacidad que tienen los tejidos atravesados para atenuar los rayos X. Esta información numérica es convertida en una escala de grises, que ofrece información acerca de la densidad de estos tejidos, información que puede presentarse en forma de cortes o secciones transversales. Esta modalidad diagnóstica ha recibido aportes de la ingeniería, que le han permitido avanzar en forma importante desde su diseño original, cuando cada corte o sección podía tardar varios minutos para completarse, incluyendo un largo proceso de cálculos matemáticos que terminaban en una imagen. Estos aportes incluyen la posibilidad de aumentar el número de detectores para obtener mayor información en cada corte. Cada diseño de la forma de disponer el tubo de rayos X y los detectores de rayos X, así como la manera de desplazar el tubo alrededor del paciente, fue conocido como una "generación" nueva de equipos. Así, los equipos de "primera generación" fueron desplazados por los de segunda y tercera generación. La configuración de los de "tercera generación" fue quizá la más exitosa, y consiste en un tubo de rayos X y una fila de detectores dispuesta en forma de arco frente al tubo. La siguiente

generación fue la cuarta, donde los detectores forman un anillo externo, y el tubo gira por dentro de los detectores. La posibilidad de tener detectores dispuestos en forma circular, resultó en una mayor resolución, pero a un costo mucho más alto. Después de las "generaciones" surgió una nueva aplicación, en la cual se aprovechaba la rotación del tubo junto con el desplazamiento de la mesa del paciente. De esta manera se obtenían cortes cuya geometría era helicoidal, configuración que dio nombre a la manera moderna de hacer TC. Esta tecnología supuso la posibilidad de explorar regiones más extensas del cuerpo humano a mayor velocidad. La posibilidad de hacer cortes más rápidos es ventajosa para pacientes en estado crítico o cuyas condiciones les impidan colaborar en un estudio más prolongado. La posibilidad de obtener mayor información en menor tiempo también significó mayor información numérica con la cual se facilita la reconstrucción en planos diferentes al transversal, así como las reconstrucciones tridimensionales. La tecnología helicoidal aportó gran información en enfermedades como la craneosinostosis, en la realización de angiografía por TC, en venografías, y para establecer la relación de ciertas estructuras anatómicas con la patología en estudio. Esto último se utiliza en la planeación quirúrgica o para radiocirugía. El siguiente avance tecnológico consistió en la fabricación de equipos con detectores múltiples, es decir, con varias filas de detectores. Esto significa que, por cada rotación del tubo, se pueden obtener simultáneamente 4, 16, 32 y más cortes. Muchos de los equipos más modernos utilizan 64 filas de detectores, aunque también existen equipos con 256 detectores, o aquellos en los que se unen dos grupos de 256 detectores. Actualmente, los ingenieros estudian maneras de aprovechar mejor la geometría de los cortes y la posibilidad de contar con más detectores para obtener más y mejor información. Multiplicar los detectores supone acelerar la adquisición de la información, por lo cual es posible hacer cortes en fracciones de segundo, verdaderas "instantáneas", que no sólo permiten hacer cortes de estructuras en movimiento permanente, como el corazón, sino que pueden mostrar aspectos fisiológicos y patológicos en forma dinámica, como en el caso de los estudios de perfusión cerebral y los hallazgos que permiten dilucidar los mecanismos de angiogénesis en algunas lesiones.

En el decenio de 1970-79, cuando se inventó la TC, sólo tenía la capacidad de realizar cortes axiales o transversales, lo cual le dio el nombre de tomografía axial computarizada (TAC). Sin embargo, a medida que ha avanzado esta tecnología, hoy es posible hacer cortes en los planos coronal y sagital, además de cortes en casi cualquier oblicuidad, por lo cual el nombre de tomografía computarizada (TC) parece más correcto. En el cráneo, por convención, los cortes transversales se hacen paralelos a un plano canto-meatal, los cortes sagitales se hacen paralelos a la hoz del cerebro y los coronales se pueden hacer perpendiculares a la línea canto-meatal, o se pueden ajustar con diferentes oblicuidades, como en el caso de los cortes para la región del hipocampo, perpendiculares a esta estructura.

El concepto de densidad en tomografía axial computarizada

Lo que realmente mide la TC es la atenuación de los tejidos al paso de los rayos X; la atenuación depende de la densidad de los tejidos, es decir del número atómico de los elementos que los componen. De esta manera, los tejidos que dejan pasar los rayos X fácilmente, como el aire, la grasa y el agua, se observan como de un color oscuro, que representa su baja densidad (hipodensos). En contraste con lo anterior, si la estructura no los deja pasar muy bien se verán blancos, como ocurre con los huesos, las calcificaciones, los medios de contraste o la sangre en un evento agudo. En los cuadros 20-1 a 20-3 se resumen las principales características de los tejidos en la TC, así como las ventajas, desventajas e indicaciones de la TC.

En la hemorragia subaracnoidea, la TC tiene una sensibilidad de 95% si es realizada dentro de las primeras 48 h. En la hipertensión endocraneal, es muy importante la desviación de estructuras de línea media; en estos casos, la falta de visualización del IV ventrículo constituye una urgencia. En la hidrocefalia obstructiva no comunicante, los ventrículos laterales se dilatan, mientras que el IV ventrículo puede aparecer pequeño o no verse. En la hidrocefalia comunicante todos los ventrículos aparecen dilatados, al igual que el acueducto. La actividad de la hidrocefalia puede sugerirse cuando existe baja densidad alrededor de las astas frontales de los ventrículos laterales, signo de paso transependimario del líquido cefalorraquídeo (LCR) por el aumento en la presión del sistema ventricular.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Sin duda alguna, la RM es la modalidad diagnóstica más importante en el estudio del SNC. Entre sus ventajas se encuentra el hecho de que no utiliza radiación ionizante, y que posee una resolución de contraste muy superior a la de la TC. La posibilidad de adquirir cortes en cualquier plano es una ventaja relativa, pues con las técnicas de computación descritas, la TC moderna también puede presentar la información obtenida en el plano transversal en otros planos, también sin tener que modificar la posición del paciente. La RM se basa en un fenó-

Cuadro 20-2. Ventajas y desventajas de la TC	
Ventajas	
<ul style="list-style-type: none"> • Fácilmente asequible • De rápida ejecución • Costo relativamente menor que la RM • No tiene incompatibilidades con marcapasos u otros materiales como respiradores, ganchos metálicos, entre otros • No suele generar claustrofobia 	
Desventajas	
<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente poca sensibilidad y especificidad para la detección de ciertas lesiones • El medio de contraste yodado endovenoso que se utiliza tiene riesgo de producir reacción anafiláctica y daño renal • El hueso puede producir artefactos que disminuyen la sensibilidad en la detección de lesiones, especialmente en la fosa posterior 	

meno físico conocido como momento magnético, que le confiere a los núcleos atómicos con número impar de electrones la propiedad de contar con un campo magnético, que puede estimularse para obtener información acerca de las moléculas que conforma. El átomo de hidrógeno es el más sensible al fenómeno de resonancia magnética y es a la vez el más abundante en el cuerpo humano, por lo cual es ideal para su estudio con este método.

El principio de las imágenes por RM puede resumirse así:

1. Los átomos de hidrógeno del cuerpo humano son sometidos a un campo magnético externo, generado por un imán muy potente.
2. La potencia del campo magnético del equipo tiene la propiedad de alinear los campos magnéticos de los protones de hidrógeno de las diferentes moléculas, protones que quedan en un estado de "movimiento" en el cual es posible estimularlos.
3. El estímulo utilizado es una onda de radio, cuya frecuencia es igual a la del movimiento de precesión de los núcleos atómicos sobre su eje.
4. La coincidencia de estas frecuencias (resonancia) permite cambiar la orientación vectorial de los campos magnéticos.

Cuadro 20-3. Indicaciones de la TC	
Sin medio de contraste (simple)	
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismo • Lesiones óseas • Infartos antiguos • Hemorragias cerebrales • Calcificaciones • Aire intracraneal • Localización de elementos metálicos • Edema • Hidrocefalia 	
Con medio de contraste	
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores cerebrales • Abscesos cerebrales • Inflamación meníngea • Lesiones vasculares • Infarto agudo • Estudios de perfusión 	

Cuadro 20-1. Características de los tejidos en TC	
Estructuras normales	Lesiones
Imágenes hipodensas (oscuras):	
<ul style="list-style-type: none"> • Aire • Grasa • Líquido cefalorraquídeo 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Infarto • Desmielinización • Algunos tumores • Necrosis
Imágenes hiperdensas:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hueso • Calcificaciones (plexos coroides) • Hoz del cerebro • Medio de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematoma agudo • Trombo dentro de un vaso • Líquido con alto contenido proteínico • Calcificaciones patológicas

5. En forma intermitente se suspende la aplicación de las ondas de radio, lo cual hace que los átomos en resonancia recuperen su estado previo al estímulo. En ese proceso, liberan la energía aplicada en forma de una onda de radio, que contiene información acerca de las moléculas en las que se encuentran estos átomos.
6. La secuencia de impulsos de radiofrecuencia se repite muchas veces; las ondas de radio emitidas por los tejidos son detectadas por una antena o bobina que se sitúa cerca de la región examinada (cerebro en este caso) y son procesadas para formar una imagen.
7. Las imágenes obtenidas reflejan varios tipos de interacciones de las ondas de radio con el campo magnético, las cuales se conocen como tiempos de relajación transversal (T1) y longitudinal (T2).

La secuencia de impulsos de radiofrecuencia más comúnmente utilizada se denomina eco de espín (SE, del inglés; *spin echo*), y en ella las imágenes con información T1 se pueden diferenciar con facilidad porque el líquido (p. ej., cefalorraquídeo) aparece oscuro o hipointenso. En las imágenes con información T2 el líquido se ve blanco o hiperintenso.

A diferencia de la TC, donde el principal factor que influye sobre la apariencia de los tejidos es su densidad, en la RM hay muchos más factores que explican el aspecto de las imágenes, factores que pueden modificarse de muchas maneras para producir imágenes en diferentes planos, en los cuales hay mayores posibilidades de caracterizar los tejidos. Los parámetros técnicos que pueden influir sobre la información que contienen las imágenes incluyen la secuencia de estímulos de ondas de radio, su duración y su efecto sobre el vector de magnetización de los protones.

La selección de los parámetros técnicos se basa en decisiones clínicas, ya que es posible obtener mayor o menor sensibilidad a los elementos ferromagnéticos, o atenuar tejidos como la grasa o el líquido libre. Los tres factores que más influyen sobre la apariencia de las imágenes son el tiempo de repetición (tiempo que transcurre entre cada secuencia de impulsos de radio o TR), el tiempo de eco (tiempo entre el estímulo y la generación de una onda de radio por los tejidos estimulados o TE), y el ángulo de deflexión de la magnetización (número de grados en los que se desplaza el vector de magnetización de los protones con cada estímulo). Estos tres factores se utilizan en los dos tipos de secuencias de impulsos de radio utilizadas para formar las imágenes, las del tipo eco de espín (SE) y las llamadas eco de gradiente (GE, del inglés *gradient echo*). Ambos tipos de secuencias pueden modificarse adicionalmente con técnicas diversas, como la saturación de los tejidos grasos o la posibilidad de eliminar la señal del flujo en ciertas direcciones. El parámetro conocido como tiempo de inversión (TI) puede aprovecharse para realzar las diferencias entre algunos tejidos (p. ej., sustancia blanca y gris) o para eliminar las señales de algunos otros (tejidos similares a la grasa), para mejorar la capacidad de detectar lesiones en diferentes áreas. Las dos secuencias (SE y GE) se pueden modificar de muchas maneras, lo cual origina una gran cantidad de secuencias

que tienen aplicaciones diversas. Así, por ejemplo, en casos de epilepsia puede ser útil incluir una secuencia conocida como de "susceptibilidad", con la cual es posible detectar pequeños focos hemorrágicos mediante la técnica eco de gradiente. Este tipo de secuencia también es útil en pacientes con angiopatía amiloide y en aquellos con sospecha de lesión axonal difusa. Los pacientes con sospecha de esclerosis múltiple se benefician de una variante de la secuencia SE con TI prolongado, conocida como FLAIR (del inglés *Fluid Attenuated Inversion Recovery*). La posibilidad de ajustar la técnica de adquisición de imágenes de RM para mejorar la posibilidad de detectar ciertos tipos de lesiones hace indispensable que la remisión de los pacientes incluya información clínica relevante, que permita hacer una mejor planeación de cada estudio.

A manera de ejemplo, una lista de posibles aplicaciones para algunas secuencias de RM:

- Secuencia SE con información T1: contusiones, hemorragia intraparenquimatosa, colecciones líquidas, alteraciones morfológicas.
- Secuencia SE con información T2: infartos, inflamación, tumores.
- Secuencia FLAIR (SE con información T2 y atenuación de líquido): edema, gliosis, hemorragia subaracnoidea, esclerosis múltiple.
- Secuencia SE con información mixta (densidad de protones): lesiones periventriculares, alteraciones morfológicas.
- Imágenes por difusión (SE o GE): infartos agudos, que aparecen a partir de 30 min de evolución, y hasta dos semanas después.
- Secuencia STIR (del inglés *Short Tau Inversion Recovery*) se usa con secuencias SE y GE. Suprime tejidos similares a la grasa: lesiones orbitarias, lesiones óseas de la columna.
- Espectroscopia (en investigación): tumores, infecciones, trastornos metabólicos.
- Resonancia magnética funcional: localización de áreas corticales antes de resecciones quirúrgicas.

Como era de esperar, los avances de la ingeniería y de la computación también se han aplicado a esta tecnología. Así, los equipos más modernos se benefician de métodos matemáticos de reconstrucción que hacen más rápida la formación de imágenes, en las técnicas de adquisición rápida con realce de la relajación (RARE), representadas en las secuencias de eco de espín rápido (FSE, del inglés *Fast spin echo*). Estas técnicas también han permitido avances como la posibilidad de evaluar el movimiento microscópico de moléculas de agua, en las secuencias de difusión; la adquisición ultrarrápida de imágenes que permite hacer estudios dinámicos de la perfusión cerebral, así como las secuencias que son capaces de detectar pequeños cambios en la concentración de oxígeno en ciertas áreas cerebrales, técnicas usadas en la resonancia magnética funcional (RMf), con las que se pueden demostrar áreas corticales primarias y secundarias para funciones como la generación de palabras, estímulos visuales o paradigmas motores.

Conceptos de hipointenso e hiperintenso

De acuerdo con el color observado en la escala de grises de las imágenes, la señal adquirida en la RM se denomina hipointensa cuando es oscura e hiperintensa cuando es blanca o brillante. El término isointenso significa "de igual intensidad que", por lo cual siempre debe usarse en referencia a otra señal, por ejemplo la de la sustancia gris. Quizá sea menos confuso hablar de señal baja, alta e intermedia (negra, blanca y gris, respectivamente), términos descriptivos que se comprenden fácilmente y no requieren de una señal de referencia.

En los cuadros 20-4 a 20-6 se resumen las principales características, ventajas, desventajas e indicaciones para los estudios de resonancia magnética, técnica que facilita el diagnóstico en las siguientes lesiones:

- Lesiones que realzan en forma anular (metástasis, abscesos, aneurismas, glioblastomas, inflamación, contusión, desmielinización, radionecrosis).
- Lesiones en la unión de las sustancias blanca y gris (metástasis, embolias sépticas, trombosis, vasculitis).
- Lesiones periventriculares (esclerosis múltiple, toxoplasmosis, linfoma del SNC, citomegalovirus, infartos lacunares, gliomas).
- Lesiones del ángulo pontocerebeloso (schwanoma, quiste aracnoideo, meningioma, epidermoide).
- Lesiones de los núcleos basales (hemorragia, infarto, intoxicación con monóxido de carbono, plomo, metanol; enfermedad de Creutzfeldt Jakob, infección por TORCH).

Cuadro 20-4. Causas de alta y baja señal en T1 y T2 de lesiones observadas en RM

Causas de alta señal en T1

- Grasa
- Medio de contraste (gadolinio)
- Productos de degradación de la hemoglobina tipo metahemoglobina
- Líquido con alto contenido proteínico
- Flujo vascular lento

Causas de baja señal en T1

- Líquido cefalorraquídeo
- Hueso
- Calcio
- Flujo rápido
- Lesiones con alto contenido de agua (p. ej., edema, infarto, necrosis, desmielinización)

Causas de alta señal en T2

- Líquido cefalorraquídeo
- Flujo lento

Causas de baja señal en T2

- Hueso
- Calcio
- Flujo rápido
- Productos de degradación de la hemoglobina (p. ej., hemosi-derina, metahemoglobina intracelular, ferritina y desoxihemoglobina)
- Lesiones con alto grado de celularidad (p. ej., linfoma y tumores neuroectodérmicos primitivos, TNEP)
- Algunas lesiones con alta fibrosis (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis)

Cuadro 20-5. Ventajas y desventajas de la RM

Ventajas

- Gran resolución de contraste
- Alta sensibilidad para la detección de la mayoría de las lesiones
- Capacidad de hacer imágenes multiplanares
- El medio de contraste endovenoso usado (gadolinio, DTPA) tiene muy bajo riesgo de producir reacción anafiláctica, pero puede empeorar la función renal en pacientes con compromiso de ésta
- El hueso no produce artefactos sobre las imágenes
- Alta sensibilidad para la detección de lesiones de la fosa posterior

Desventajas

- Menor disponibilidad que la TC
- El estudio es más tardado que la TC
- Es relativamente costosa
- Tiene incompatibilidades con algunos marcapasos y otros equipos como respiradores y ganchos metálicos dentro del organismo y, por tanto, es difícil de practicar en pacientes en estado crítico
- Puede generar claustrofobia

En todos los casos, los pacientes deben ser sometidos a una entrevista que verifica que no existan contraindicaciones para la realización de un estudio de RM. Aunque la mayoría de implantes u otros elementos de uso médico son compatibles con la RM, siempre que existan dudas, como en el caso de los implantes más antiguos, más probablemente fabricados con materiales magnéticos, es imprescindible conocer el modelo exacto del elemento implantado. Éste es el caso de los clips para aneurismas cerebrales.

Cuadro 20-6. Indicaciones y contraindicaciones de la resonancia magnética

Indicaciones

Estudio simple (sin medio de contraste)

- Lesiones de fosa posterior
- Lesiones supratentoriales pequeñas
- Diferenciación entre infartos recientes y antiguos
- Lesiones de sustancia blanca como placas de desmielinización
- Malformaciones vasculares
- Estudio del paciente con epilepsia, salvo durante una fase aguda de convulsión
- Traumatismo, en el estudio de lesiones axonales difusas
- Lesiones congénitas

Estudio con medio de contraste

- Lesiones tumorales
- Lesiones inflamatorias
- Esclerosis múltiple
- Infartos
- Estudio de perfusión cerebral

Contraindicaciones

- Presencia de algunos elementos ferromagnéticos cerca de estructuras vitales (órbitas, médula espinal)
- Presencia de audífonos y algunos implantes cocleares
- Algunos modelos de clips para aneurismas cerebrales (investigar compatibilidad o modelo exacto del elemento usado en cada caso)
- Algunos modelos de válvulas ventriculares y cardíacas (investigar modelo)
- Pacientes con respiradores (en estado crítico)
- Pacientes no colaboradores
- Pacientes claustrofóbicos

Los elementos que no son compatibles con los equipos de RM pueden producir serias lesiones a los pacientes, o pueden sufrir daños irreparables, con evidente compromiso de la función para la cual fueron implantados. Los que tienen mayores probabilidades de ser incompatibles con RM son los que poseen cables o los que tienen partes electrónicas. Existen tutores externos de uso ortopédico que tienen partes metálicas. Un pequeño imán puede ayudar a determinar si esas piezas son además magnéticas: si el imán se adhiere a cualquier parte de un tutor externo, probablemente no sea buena idea acercarse al paciente al potente imán del equipo de RM. Algunos antecedentes laborales o traumáticos pueden sugerir la necesidad de profundizar en la investigación antes de proceder con una RM. Es el caso de las esquirlas metálicas por proyectiles, especialmente si se encuentran alojadas en la vecindad de estructuras neurovasculares. El tiempo de evolución desde la lesión traumática y el tipo de proyectil (civil o militar) pueden ayudar en la decisión de proseguir con un estudio de RM. En los pacientes cuya ocupación puede asociarse a esquirlas corneales (ornamentadores que trabajan con hierro), se ha sugerido realizar estudios de radiografía simple con dos posiciones oculares (mirada arriba y abajo, por ejemplo), para determinar la vecindad de las esquirlas al globo ocular. En caso de demostrarse movimiento, se puede requerir de TC para determinar la cercanía al nervio óptico antes de llevar a cabo una RM. Aunque hay esquirlas corneales tan pequeñas que sólo podrían ser visualizadas con TC, si su tamaño es menor al que pueda discernirse mediante una radiografía, quizá no requieran de mayor cuidado (Murphy y Brunberg 1996). A pesar de haber promulgado durante muchos años que los marcapasos cardiacos eran una contraindicación absoluta para un estudio de RM, la tendencia actual ha sugerido que puede hacerse RM en estos pacientes, siempre que se tengan algunas precauciones, como la supervisión por parte de un cardiólogo. La sugerencia más sensata parece ser la de consultar con su centro de imágenes por RM, donde comúnmente hay expertos en el tema que pueden identificar si un elemento dado representa una contraindicación para una RM. En los centros de diagnóstico por RM deben existir bases de datos de diferentes elementos de uso médico, con información acerca de su compatibilidad con los campos magnéticos usados en RM. La confianza en que el elemento implantado pueda ser compatible ha llevado a accidentes fatales (Klucznik RP *et al.*, 1993).

ANGIOGRAFÍA CEREBRAL

Los vasos sanguíneos cerebrales intracraneales y extracraneales se pueden estudiar de manera invasiva y no invasiva (cuadro 20-7). Ambos métodos tienen como finalidad estudiar las relaciones de los vasos sanguíneos con otras estructuras como tumores o infecciones, y detectar lesiones como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, oclusión vascular, vasculitis, entre otras.

Métodos no invasivos

Con estos métodos se realiza la arteriografía sin someter al paciente a la introducción de catéteres en su sistema ar-

Cuadro 20-7. Métodos invasivos y no invasivos para el estudio de los vasos sanguíneos

1. **Métodos no invasivos**
 - Angiografía por TC
 - Angiografía por RM
2. **Métodos invasivos**
 - Angiografía convencional
 - Angiografía por sustracción digital

terial, disminuyendo así los riesgos propios de los estudios invasivos. Entre los métodos no invasivos se encuentran la angiografía por tomografía computarizada (angioTC) y la angiografía por resonancia magnética (angioRM).

Angiografía por tomografía computarizada (angioTC)

Se emplea como base el tomógrafo helicoidal (llamado también espiral), y últimamente, los de tecnología de detectores múltiples. Se inyectan alrededor de 100 mL de medio de contraste endovenoso, idealmente a través de una vena periférica y con una aguja o catéter de calibre 18 ga, a una velocidad de 3 a 5 mL/seg. La adquisición de las imágenes se hace en forma rápida con un retardo con respecto a la administración del medio de contraste que se calcula de acuerdo con el vaso que se quiere visualizar y teniendo en cuenta si el estudio es de la fase arterial o de la fase venosa. En algunos de los equipos modernos se puede sincronizar el inicio de la adquisición, con el cambio en la densidad de un vaso de referencia, medido en forma dinámica durante la administración del medio de contraste. Así, para el caso de una fase arterial de la circulación cerebral, se puede escoger un área de interés en la base de la arteria carótida común derecha, o ligeramente insinuada en el arco aórtico. En el momento en que se inicia la inyección endovenosa del medio de contraste, se hacen varias adquisiciones en este punto, y se grafica la densidad de este vaso, que aumenta a medida que el medio de contraste circula desde el sistema venoso al arterial. Al llegar a un umbral predefinido, se inicia la adquisición de cortes, lo cual asegura que la opacificación es óptima. Esta técnica, conocida como seguimiento del bolo, permite obtener los cortes transversales en el momento de máxima opacificación, que puede variar de acuerdo a la fracción de eyección de un paciente dado. En general, el ajuste "personalizado" de la adquisición produce mejores angiografías por TC que el cálculo de la adquisición luego de unos 8 seg de la inyección endovenosa, que no siempre coincide con la máxima opacificación arterial. Entre las ventajas de este método se encuentran la producción de un detalle anatómico excelente, imágenes bidimensionales o tridimensionales, y demostración adecuada de la relación de los vasos con las estructuras de la base del cráneo, lo cual facilita la planeación quirúrgica de las lesiones vasculares. Los programas de reconstrucción actuales pueden incluir vistas semitransparentes de los vasos o la posibilidad de llevar a cabo una navegación intraluminal virtual.

Las desventajas de la angioTC incluyen el hecho de que se requiere de radiación ionizante, a una dosis alta en el caso de los equipos de detectores múltiples, y las reacciones adversas relacionadas con el uso de medios de contraste yodados, como pueden serlo las reacciones anafilácticas y los riesgos de inducir una falla renal. Por otro lado, es necesario contar con tiempo para el procesamiento de las imágenes, y existen algunas lesiones que, por estar en la vecindad de estructuras óseas, pueden no visualizarse adecuadamente con este método. Otra desventaja relativa es que el estudio no es dinámico, en cuanto que se visualizan las fases arterial o venosa con alguna superposición de las mismas, pero sin que sea posible evaluar el flujo a través de los vasos en forma secuencial, información que puede ser crucial para la evaluación de las malformaciones arteriovenosas.

La angiografía por TC es útil también en la decisión de realizar trombólisis en pacientes con un infarto agudo; también puede aplicarse en pacientes en quienes una RM cerebral está contraindicada.

Angiografía por resonancia magnética (angioRM)

Este método utiliza la señal diferente que tienen los protones en movimiento (de los vasos sanguíneos) en comparación con el tejido no móvil o estacionario (el resto del tejido nervioso). La mayoría de los equipos modernos de RM cuentan con secuencias angiográficas. Hay dos tipos principales de angioRM, técnicas conocidas como tiempo de vuelo (TOF, del inglés *Time of Flight*) y contraste de fase (PC, del inglés *Phase Contrast*). Las técnicas hacen referencia a la manera de obtener señales de los protones en movimiento dentro de las estructuras vasculares, y pueden hacerse con sensibilidad en una o varias direcciones, mediante adquisiciones bidimensionales o tridimensionales, con sensibilidad a diferentes velocidades de flujo, y con o sin la administración de medio de contraste paramagnético por vía endovenosa. Las dos técnicas tienen ventajas y desventajas, principalmente relacionadas con su capacidad para discernir vasos de pequeño calibre, la eliminación de la señal de los tejidos estáticos, y la sensibilidad para detectar lesiones. En ambos casos, se obtienen señales de los vasos sanguíneos, ya sea arteriales, venosos, o ambos, y se pueden manipular mediante programas de proyección de intensidad máxima, que se visualizan como reconstrucciones multipanaras o tridimensionales del territorio vascular seleccionado. En algunos equipos es posible hacer estudios dinámicos con resolución temporal, que permiten seguir el flujo durante las fases arterial y venosa, modalidad de gran uso en las malformaciones vasculares. La angioRM se puede utilizar para los vasos intracraneales y extracraneales, así como para la evaluación de los vasos braquiocefálicos, incluyendo el cayado aórtico. La información anatómica de la angioRM suele ser superior a la de la ultrasonografía con Doppler, pero las técnicas de angioRM tienden a sobreestimar las estenosis graves. Aunque la técnica tiene pocos falsos negativos, los falsos positivos son muy frecuentes. Es el estudio de elección para el diagnóstico de la disección de los vasos del cuello, complementada siempre con imágenes transversales con infor-

mación T1. Los estudios de angioRM son similares a los de la TC en cuanto a que se forman a partir de múltiples cortes. Como en los estudios de la angioTC, siempre se recomienda evaluar los cortes "crudos", transversales o en otro plano, de donde se obtienen las reconstrucciones vasculares, pues en dichas reconstrucciones puede perderse información que está presente en los cortes originales, como en el caso de algunas estenosis, disecciones y otras lesiones. Como se mencionó, se pueden saturar las señales de los vasos que van en una dirección determinada, o se puede seleccionar una sensibilidad a cierta velocidad de flujo, lo cual permite hacer estudios venosos para determinar, en forma no invasiva, la presencia de trombosis de los senos venosos intracraneales.

En el cuadro 20-8 se resumen las ventajas y desventajas de este método.

Métodos angiográficos invasivos: angiografía convencional y angiografía por sustracción digital

En estos métodos se utilizan catéteres de diferentes materiales, que se introducen mediante una punción arterial al sistema vascular. La técnica utilizada para la cateterización fue descrita en 1954 por Sven Ivar Seldinger, y consiste en la punción de una arteria mediante palpación, luego de verificar el flujo arterial a través de la aguja de punción, se avanza por su luz una guía metálica. La aguja se retira dejando la guía en la luz arterial, y sobre la guía se avanza un catéter manualmente por el sistema vascular. Actualmente, el abordaje más común es el femoral, mediante una punción en la región inguinal. Los catéteres pueden llevarse en forma retrógrada desde la zona de punción (que también puede ser braquial o axilar) hasta las arterias carótidas comunes, o en forma selectiva hasta las arterias carótida interna o externa en cada lado. El mismo procedimiento se lleva a cabo para estudiar las arterias vertebrales, las cuales se originan de las arterias subclavias en la mayor parte de los casos. En cada arteria cateterizada, se inyecta medio de contraste y

Cuadro 20-8. Ventajas y desventajas de la angioRM

Ventajas

- Puede hacerse sin la inyección de medio de contraste
- El detalle anatómico depende del flujo del vaso a estudiar
- Produce imágenes bidimensionales o tridimensionales
- No se afecta por la vecindad de las estructuras óseas
- La visualización de las estructuras vasculares puede mostrarse en proyecciones con rotación en 360 grados y en cualquier plano si es necesario
- No utiliza radiación ionizante

Desventajas

- Excepto con técnicas especiales, que no se encuentran en todos los equipos, no muestra una secuencia dinámica de la circulación cerebral
- Excepto con técnicas especiales, no puede diferenciar fácilmente entre arterias y venas en una malformación vascular
- Menor detalle anatómico
- Resolución deficiente en la evaluación de las curvas de los vasos sanguíneos, especialmente cuando se emplean imágenes 2D (bidimensionales)
- El flujo lento puede dar la impresión de ausencia de flujo

se adquieren imágenes radiográficas secuenciales, que demuestran el avance del medio de contraste durante las fases arterial, capilar y venosa. La aplicación de técnicas computarizadas ha permitido llegar a la angiografía por sustracción digital (ASD) (conocida en inglés por sus siglas DSA, *Digital Subtraction Angiography*) con la cual se pueden eliminar las estructuras óseas para obtener una visualización más detallada de los vasos sanguíneos, aislandolos de las estructuras óseas vecinas. La ASD se ha convertido en el estándar de la práctica en el estudio invasivo de la circulación cerebral, pues debido a esta tecnología se pueden detectar estructuras vasculares de pequeño calibre y se pueden guiar procedimientos terapéuticos con menores dosis de radiación y de medio de contraste. Los desarrollos tecnológicos también han permitido avances en la ASD, inicialmente con los equipos biplanares, que utilizan simultáneamente dos tubos de rayos X para visualizar al mismo tiempo dos proyecciones, y posteriormente con la tecnología de angiografía rotacional, la adquisición de imágenes angiográficas durante la rotación del tubo alrededor del paciente. La posibilidad de adquirir en una sola inyección todas las proyecciones posibles en 360 grados se compara con la misma aplicación obtenida en los estudios no invasivos, de angioTC y angioRM. La angiografía rotacional tridimensional es el último avance logrado, con el cual se obtienen modelos tridimensionales muy detallados de los vasos intracraneales o extracraneales, así como la posibilidad de hacer cortes de los vasos y navegación endoluminal virtual, con el fin de lograr una mejor comprensión de las lesiones vasculares, lo cual lleva a mejores posibilidades de tratamiento, ya sea quirúrgico o endovascular (cuadro 20-9) (Bangert y Ross 1993; Morillo A *et al.*, 2006).

ASPECTOS ANATÓMICOS

Los hemisferios cerebrales constituyen el telencéfalo, y están conformados por unidades anatómicas o funcionales conocidas como lóbulos. Cada hemisferio tiene seis lóbulos: frontal, parietal, occipital, temporal, insular, y límbico (figura 20-1).

Cuadro 20-9. Ventajas y desventajas de los métodos angiográficos invasivos

Ventajas

- Mejor detalle anatómico
- Estudio dinámico de la circulación cerebral
- Mejor detección de la circulación colateral
- Mejor evaluación de anastomosis entre la circulación intracraneal y extracraneal

Desventajas

- Radiación al paciente y al médico
- Riesgos de eventos adversos por la inyección del medio de contraste, como anafilaxia e insuficiencia renal
- Riesgos inherentes al procedimiento invasivo, como disecciones, formación de trombos o de émbolos en el curso del catéter y en el lecho vascular que se estudia

Los hemisferios están separados por la cisura interhemisférica. En cada hemisferio hay algunos surcos principales o mayores, además de unos surcos menores, que delimitan las circunvoluciones cerebrales. Sobre la superficie externa o lateral de cada hemisferio, se encuentra la cisura horizontal o de Silvio, que separa los lóbulos frontales de los temporales (figura 20-2).

A cada lado hay un surco de disposición vertical, el surco central, también conocido como cisura de Rolando, que separa los lóbulos frontales de los parietales, también sobre la superficie externa del cerebro. Sobre la superficie medial de cada hemisferio, el surco parietooccipital separa los respectivos lóbulos (figura 20-3).

Las imágenes cerebrales, especialmente la RM, permiten diferenciar con claridad entre la sustancia gris y blanca en cada lóbulo. También pueden identificarse las fibras de interrelación entre ambos hemisferios, fibras comisurales que encuentran su principal representante en el cuerpo calloso, el cual se visualiza muy bien en las imágenes sagitales de RM. En él se distinguen apropiadamente de adelante hacia atrás el *rostrum*, la rodilla, el cuerpo y el esplenio.

Los núcleos grises de la base incluyen el putamen y el globo pálido (a cuya unión se denomina núcleo lenticular), y el núcleo caudado. En esta misma localización central se encuentra el tálamo, cuyo aspecto más posterior se denomina pulvinar. Esta región central se denomina diencefalo (figura 20-4).

El tallo encefálico está compuesto por el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. El mesencéfalo comprende, en su aspecto ventral, los pedúnculos cerebrales. Su porción posterior es el *tectum* o lámina cuadrigémina (figura 20-5).

La protuberancia se conecta con el cerebelo a través de los pedúnculos cerebelosos superiores, medios e inferiores. Los dos hemisferios cerebelosos y el vermis del cerebelo tienen localización infratentorial, dorsal al tallo encefálico y al IV ventrículo (figura 20-6).

La dura tiene reflexiones o pliegues; los más importantes son la hoz del cerebro que separa los hemisferios cerebrales y el tentorio o tienda del cerebelo, que separa el contenido intracraneal en compartimentos supratentorial e infratentorial. El líquido cefalorraquídeo se localiza en el compartimiento intraventricular y en las cisternas. Los ventrículos laterales tienen astas frontales, cuerpo, astas occipitales y temporales. La unión de las astas occipitales y temporales con el cuerpo se denomina trigono. Los ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo por los forámenes de Monro. El tercer ventrículo se comunica con el cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio, que cursa por dentro del mesencéfalo, en su región posterior. En las paredes del tercer ventrículo se localizan los núcleos hipotalámicos. Desde el cuarto ventrículo hay comunicación con el espacio subaracnoideo por forámenes de Luschka (central) y los forámenes de Magendie (laterales). Las cisternas donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo se nombran de acuerdo con la estructura anatómica vecina: cisterna de la cisura de Silvio, cisternas perimesencefálicas (peribulbares, prepóntica, interpeduncular, crural y cuadrigémina, además

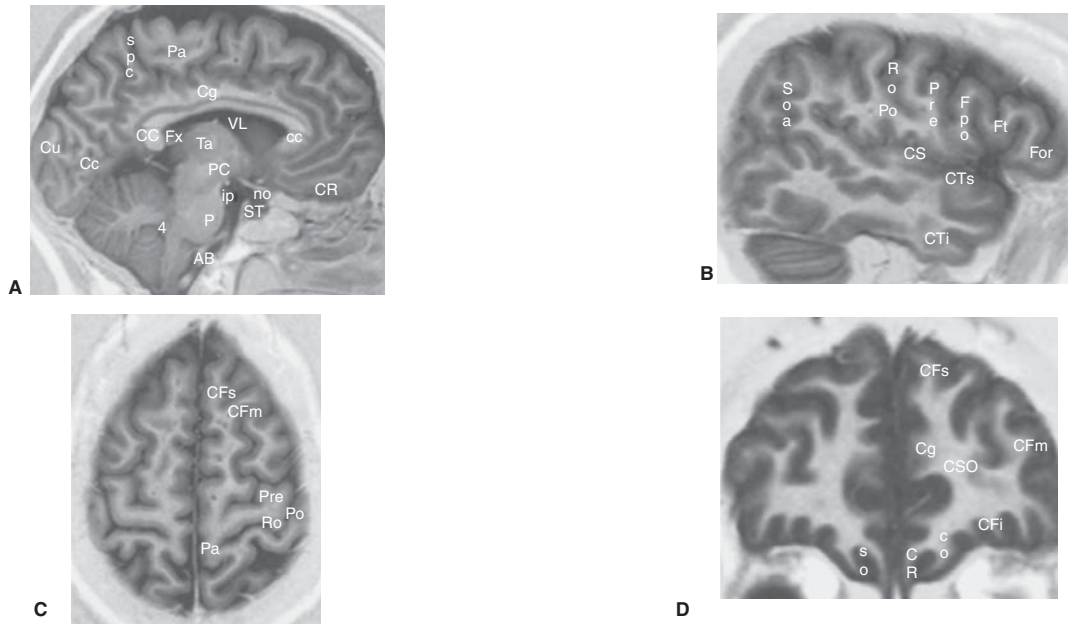


Figura 20-1. Telencéfalo. **A)** Corte sagital, línea media. **B)** Corte sagital, superficie lateral. **C)** Corte transversal, superficie superior. Spc, surco poscentral; Pa, lóbulo paracentral; Cg, circunvolución del cíngulo; CC, cuerpo calloso; Ta, tálamo; VL, cuerpo del ventrículo lateral; PC, pedúnculo cerebral; no, nervio óptico; CR, circunvolución recta; ST, silla turca; ip, cisterna interpeduncular; Cc, cisura calcarina; Cu, *cuneus*; P, protuberancia; AB, arteria basilar; 4, cuarto ventrículo; CTs, circunvolución temporal superior; CTi, circunvolución temporal inferior; Fpo, porción opercular de la circunvolución frontal inferior (CFi); Ft, porción triangular de la CFi; For, porción orbitaria de la CFi; Pre, circunvolución precentral; Po, circunvolución poscentral; CS, cisura de Silvio; Ro, cisura de Rolando; Soa, surco occipital anterior; CFs, circunvolución frontal superior; CFm, circunvolución frontal media; Sip, surco intraparietal.

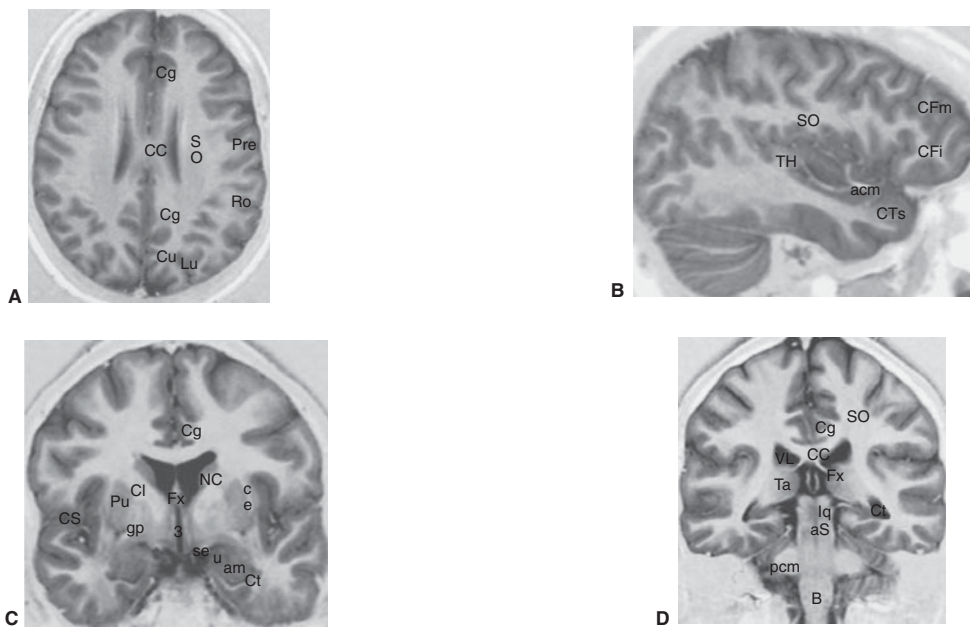


Figura 20-2. Telencéfalo. **A)** Corte transversal. **B)** Corte sagital. **C)** Corte coronal. **D)** Corte coronal. CC, cuerpo calloso; SO, centro semioval; Cg, circunvolución del cíngulo; Pre, circunvolución precentral; Ro, cisura de Rolando; Cu, *cuneus*; Lu, circunvolución lunar. CTs, circunvolución temporal superior; CFi, circunvolución frontal inferior; CFm, circunvolución frontal media; ACm, arteria cerebral media; TH, circunvolución transversa de Heschl; CS, cisura de Silvio; Cl, cápsula interna; Pu, putamen; GP, globo pálido; CE, cápsula externa; NC, núcleo caudado (cuerpo en este corte); 3, tercer ventrículo; Ct, asta temporal; u, *uncus*; am, núcleo amigdalino; se, circunvolución entorrina. Ta, tálamo; Fx, fórnix; lq, lámina cuadrigémina; aS, acueducto de Silvio; Ct, asta temporal del ventrículo lateral; VL, ventrículo lateral (cuerpo en este corte); Pcm, pedúnculo cerebeloso medio; B, bulbo.

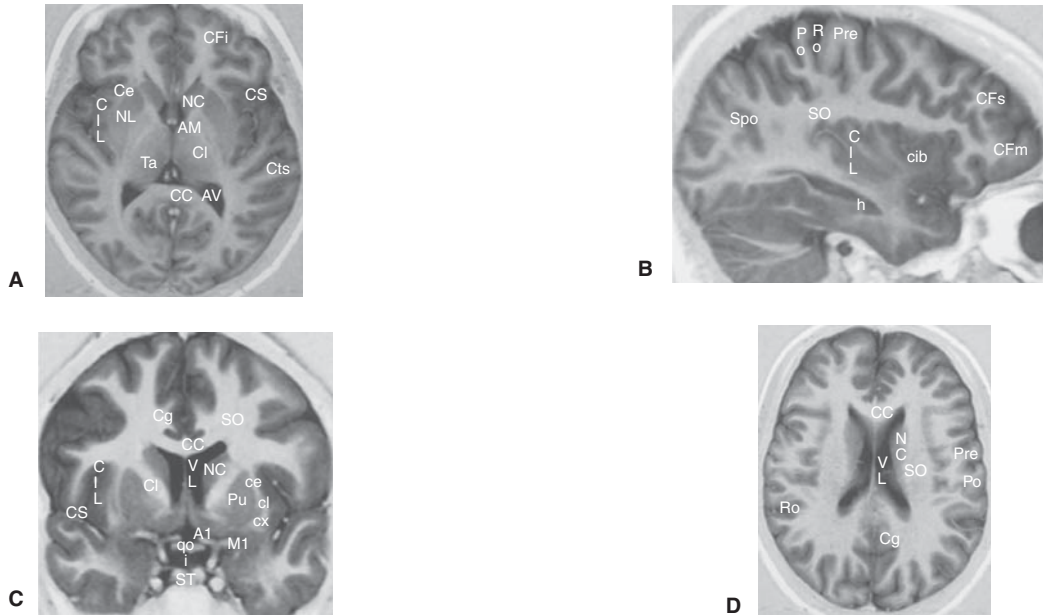


Figura 20-3. Diencefalo y telencefalo. **A)** Corte transversal. **B)** Corte sagital paramediano. **C)** Corte coronal. **D)** Corte transversal del telencefalo. CC, cuerpo calloso; Ta, tálamo; CI, cápsula interna; NC, núcleo caudado; NL, núcleo lenticular; CE, cápsula externa; CFI, circunvolución frontal inferior; AV, atrio ventricular; CIL, circunvolución insular larga; CTs, circunvolución temporal superior; CS, cisura de Silvio; AM, agujero de Monro; CFm, circunvolución frontal media; CFs, circunvolución frontal superior; SO, centro semioval; cib, circunvoluciones insulares cortas; Spo, circunvolución parietooccipital; h, hipocampo; Ro, circunvolución central o de Rolando; Pre, circunvolución precentral; Po, circunvolución poscentral; Pu, putamen; cl, *claustrum*; cx, cápsula extrema; NC, núcleo caudado (cabeza en este corte); Cg, circunvolución del cíngulo; VL, ventrículo lateral (asta frontal en este corte); ST, silla turca; qo, quiasma óptico; i, infundíbulo selar; A1, segmento horizontal de la arteria cerebral anterior; M1, segmento horizontal de la arteria cerebral media.

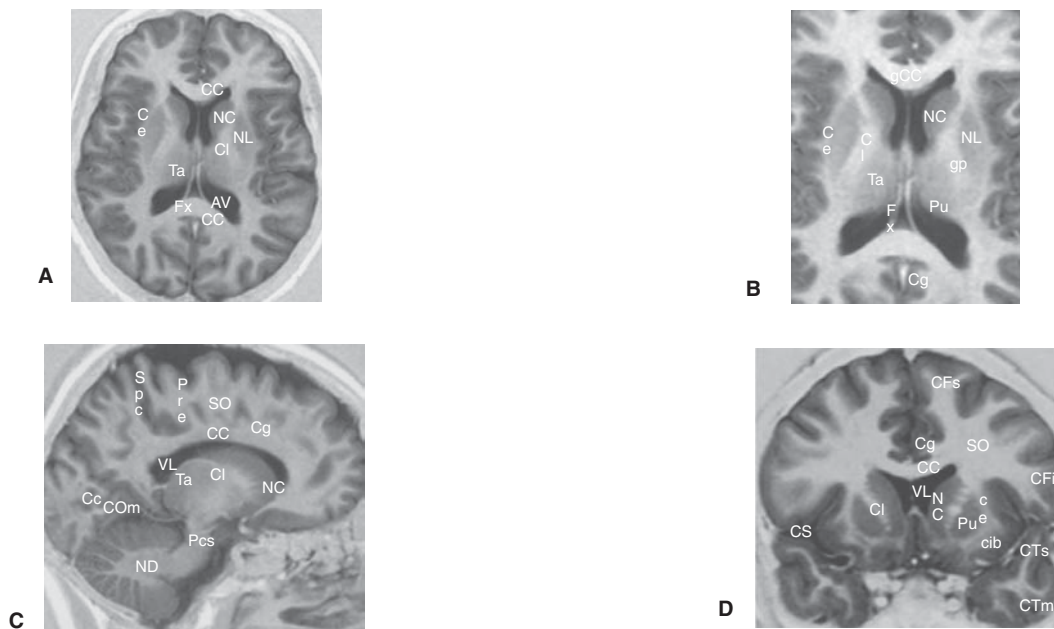


Figura 20-4. Diencefalo. **A)** Corte transversal. **B)** Corte transversal (detalle). **C)** Corte sagital. **D)** Corte coronal. CC, cuerpo calloso; Ta, tálamo; CI, cápsula interna; CE, cápsula externa; NC, núcleo caudado; NL, núcleo lenticular; Fx, fórnix; AV, atrio ventricular; gCC, rodilla del cuerpo calloso; Ta, tálamo; Pu, pulvinar; GP, globo pálido; Fx, fórnix; Cg, circunvolución del cíngulo; Spc, circunvolución poscentral; Pre, circunvolución precentral; VL, cuerpo del ventrículo lateral; Pcs, pedúnculo cerebeloso superior; ND, núcleo dentado; Cc, cisura calcarian; Com, circunvolución occipitotemporal medial; CS, cisura de Silvio; Pu, putamen; cib, circunvolución insular corta; CTm, circunvolución temporal media; CTs, circunvolución temporal superior; CFI, circunvolución frontal inferior. CFs, circunvolución frontal superior. VLf, ventrículo lateral (asta frontal en este corte). SO, centro semioval.

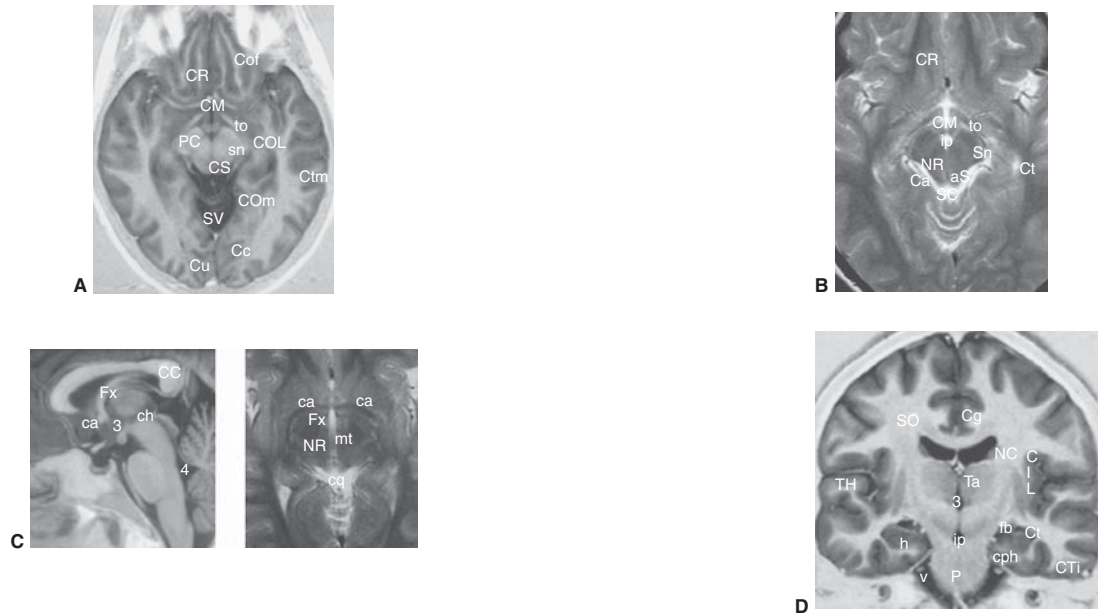


Figura 20-5. A) Fosas craneales anterior y media. Corte transversal. **B)** Mesencéfalo (detalle). Corte transversal. **C)** Comisuras (detalles). a, corte sagital. b, corte transversal mesencefálico. **D)** Corte coronal. SV, cisterna supravermiana; PC, pedúnculo cerebral; CS, colículo superior; sn, sustancia nigra; Cc, cisura calcarian; COm, circunvolución occipitotemporal medial; COL, circunvolución occipitotemporal lateral; Ctm, circunvolución temporal media. Cu, *cuneus*; CM, cuerpos mamilares. to, tractos ópticos; CR, circunvolución recta; Cof, circunvolución olfatoria. SC, cisterna cuadrigeminal; Sn, sustancia nigra; NR, núcleo rojo; aS, acueducto de Silvio; Ct, asta temporal del ventrículo lateral; Ca, cisterna *ambiens*; CM, cuerpos mamilares; ip, cisterna interpeduncular; CC, cuerpo calloso; Fx, fórnix; ca, comisura anterior; ch, comisura habenuar; mt, tracto mamilotalámico; 3, tercer ventrículo; 4, cuarto ventrículo; cq, cisterna cuadrigeminal; CIL, circunvolución insular larga; Ta, tálamo; NCc, núcleo caudado (cuerpo en este corte); Cg, circunvolución del cíngulo; 3, tercer ventrículo; ip, cisterna interpeduncular; h, hipocampo; cph, circunvolución parahipocámpica; Ctv, asta temporal del ventrículo lateral; Cti, circunvolución temporal inferior; fb, fimbria; V, nervio trigémino; P, protuberancia.

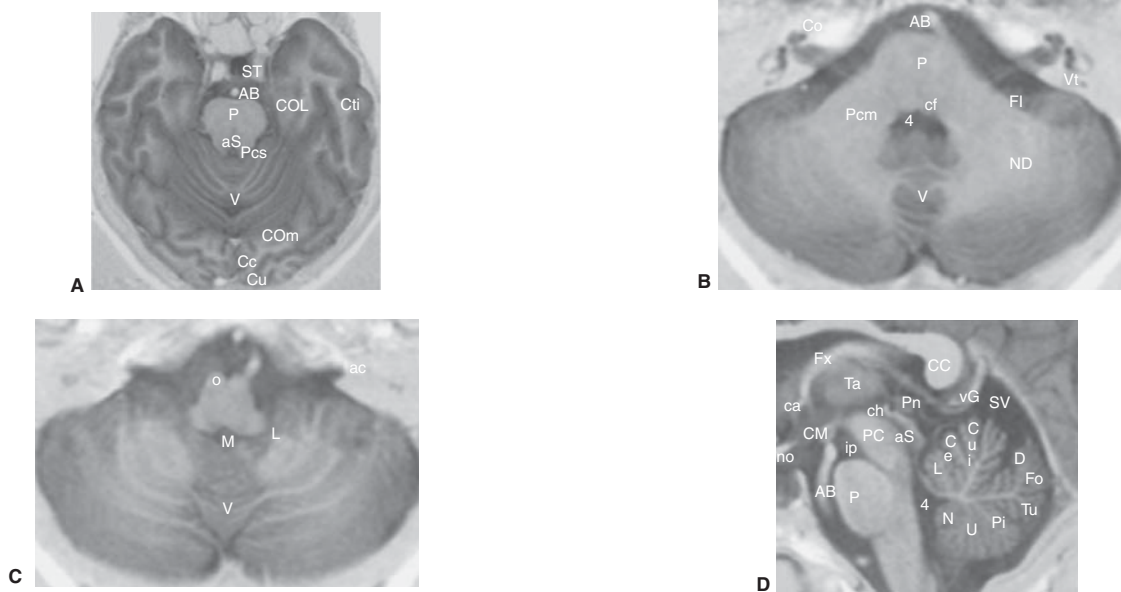


Figura 20-6. A) Fosas craneales posterior y media. Corte transversal. **B)** Cerebelo y bulbo. Corte transversal. **C)** Corte transversal del cerebelo y bulbo. **D)** Estructuras centrales y del vermis (detalle). Corte sagital. V, vermis; AC, acueducto de la cóclea; O, olivas; L, agujero de Luschka; M, agujero de Magendie; P, protuberancia. Pcs, pedúnculo cerebeloso superior; aS, acueducto de Silvio; ST, silla turca; Cc, cisura calcarian; COm, circunvolución occipitotemporal medial; COL, circunvolución occipitotemporal lateral; Cti, circunvolución temporal inferior; Cu, *cuneus*; AB, arteria basilar; Cai, conducto auditivo interno; Co, cóclea; Vt, vestibulo; Pcm, pedúnculo cerebeloso medio; C, colículo; ND, núcleo dentado; FI, flóculo; no, nervio óptico; Ca, comisura anterior; Fx, fórnix; CM, cuerpo mamilar; ip, cisterna interpeduncular. Ta, tálamo. PC, pedúnculo cerebral. Pn, pineal. Ch, comisura habenuar. CC, cuerpo calloso. vG, vena de Galeno. SV, cisterna supravermiana. Lóbulos del vermis: L, língula; Ce, central; Cul, culmen; D, declive; Fo, folium; Tu, Túber; Pi, pirámide; U, úvula; N, nódulo.

de la cisterna supraselar o quiasmática, entre otras). La cisterna del ángulo pontocerebeloso contiene la emergencia del tallo, de los nervios VII y VIII. La cisterna magna se localiza por detrás de la superficie inferior del vermis y la supravermiana o cerebelosa superior es cefálica al vermis.

En la línea media, además del cuerpo caloso, se pueden identificar el fórnix, los cuerpos mamilares, la masa intermedia (que une los tálamos), la glándula pineal, el quiasma óptico, el tallo hipofisario y la hipófisis. En las imágenes de RM se puede diferenciar fácilmente la neurohipófisis de la adenohipófisis por la señal alta de la primera.

ANATOMÍA DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

Cuatro arterias cervicocraneales nutren el cerebro directamente: dos arterias carótidas internas y dos arterias vertebrales, las cuales se unen para formar la arteria basilar.

Sistema carotídeo

La arteria carótida común (ACC) izquierda se origina directamente del arco aórtico, mientras la derecha se origina del tronco braquiocefálico, junto a la arteria subclavia derecha. Ambas arterias carótidas comunes se dividen, por lo general, a la altura del cartilago tiroideos, en dos ramas: carótida interna y carótida externa. La arteria carótida externa (ACE) tiene ocho ramas: tiroidea superior, faríngea ascendente, lingual, facial, occipital, auricular posterior, temporal superficial y maxilar interna. Las ramas terminales de la ACE son la maxilar interna y la temporal superficial. Las ramas intracraneales más importantes de la ACE son: la meníngea media, la meníngea accesoria, la rama transmastoidea de la occipital, el tronco neuromeníngeo de la arteria faríngea ascendente con sus ramas hipoglosa y yugular, y las ramas anastomóticas con la arteria oftálmica que provienen de la rama esfenopalatina y de las arterias temporales profundas, así como de la rama troclear de la arteria temporal superficial y de la arteria facial. La arteria carótida interna (ACI) tiene cuatro segmentos (cuadro 20-10); las ramas terminales de la arteria carótida interna son dos: la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media (figura 20-7).

Cuadro 20-10. Segmentos de la arteria carótida interna

Segmento	Ramas
Segmento cervical	Por lo general no da ramas
Segmento petroso	Arteria carotidotimpánica
Segmento cavernoso	Tronco meningohipofisario Tronco inferolateral
Segmento supraclinoideo	Oftálmica Arteria hipofisaria superior Arteria comunicante posterior Arteria coroidea anterior

Arterias vertebrales

En 95% de los casos las arterias vertebrales se originan en las arterias subclavias. En 5% de los casos la vertebral izquierda se origina directamente del cayado de la aorta. Tiene dos segmentos, cervical e intradural, y en este último se unen para formar la arteria basilar (cuadro 20-11; figura 20-8).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El ataque o enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye la tercera causa de morbilidad en el mundo. Es la tercera causa de mortalidad en EUA después de la enfermedad cardíaca y el cáncer, siendo además la primera causa de discapacidad grave. Aproximadamente 85% de las ECV son isquémicas y 15% son hemorrágicas. Dentro de los isquémicos se ha encontrado que 30% corresponden a vasos cerebrales principales (incluyendo la carótida interna y su rama, la arteria cerebral media, así como las arterias vertebrales), 30% son de origen cardioembólico, 20% corresponden a infartos de vasos pequeños o perforantes (lenticuloestriados, perforantes basilares y medulares) los cuales constituyen los denominados infartos lacunares, y finalmente 20% son idiopáticos, incluyendo hasta en 40% enfermedad ateromatosa del arco aórtico (Gonzalez R *et al.*, 2006). La importancia de esta distribución es que las dos primeras categorías que incluyen ECV de vasos principales e infartos cardioembólicos representan 15% de la mortalidad total por ECV, mientras que por pequeños vasos es de 0%; motivo por el cual existe un gran énfasis en la prevención de las dos primeras causas de ECV, debido al impacto que se tendría si el diagnóstico y tratamiento de éstas se hiciera en forma temprana.

Los únicos tratamientos trombolíticos agudos actualmente aprobados por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) para pacientes con infartos embólicos agudos son la trombólisis endovenosa con activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) (Clark, Albers *et al.*, 2000) en pacientes con infartos con una evolución menor de 3 h para la circulación anterior y la extracción del coágulo de forma mecánica con un catéter intraarte-

Cuadro 20-11. Segmentos anatómicos de la arteria vertebral

Segmento cervical
<ul style="list-style-type: none"> • Ramas musculares • Ramas reticulomedulares • Arteria meníngea posterior • Arterias espinales anterior y posterior
Segmento intradural
<ul style="list-style-type: none"> • Arteria cerebelosa posteroinferior • Arteria cerebelosa anteroinferior • Arteria cerebelosa superior • Arterias perforantes para el tallo encefálico • Arterias cerebrales posteriores

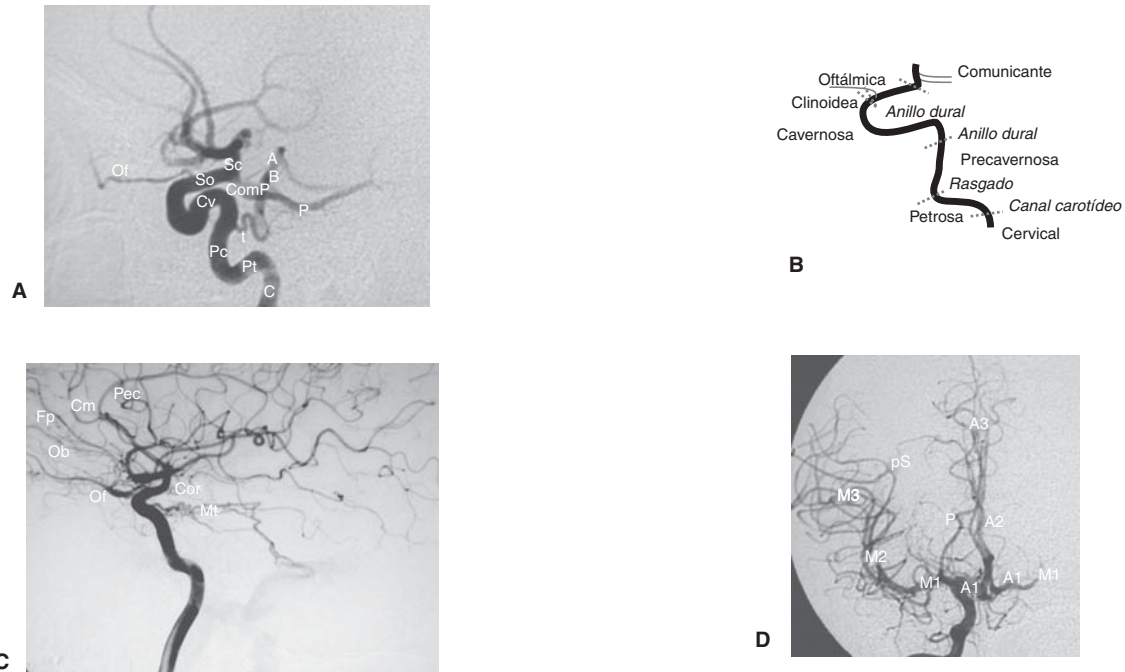


Figura 20-7. A) Angiografía por sustracción digital. Proyección lateral. Detalle de la arteria carótida interna y sus ramas. C, segmento cervical; Pt, segmento petroso; Pc, segmento precavernoso; Cv, segmento cavernoso; So, segmento oftálmico; Sc, segmento comunicante; Of, oftálmica; Com P, comunicante posterior; P, cerebral posterior; AB, arteria basilar; t, trigeminal persistente, variante anatómica que comunica la circulación carotídea con el sistema vertebrobasilar. **B)** Esquema de los segmentos de la arteria carótida según la clasificación de Bouthillier: cervical, hasta el inicio del canal carotídeo intrapetroso; petrosa, que corresponde al segmento que cursa en el interior del peñasco; precavernosa, que corresponde al segmento vertical, entre el agujero rasgado y el anillo dural. Le sigue la porción cavernosa, a partir de su paso por el anillo dural que permite su ingreso al seno cavernoso, y hasta el siguiente anillo dural, a la altura de la base de las apófisis clinoides, donde inicia un corto segmento llamado clinoideo. Sigue el segmento oftálmico, a partir del origen de la arteria del mismo nombre, hasta el origen de la arteria comunicante posterior, segmento último denominado comunicante. Esta clasificación parece ser menos confusa que la que utiliza números, pues la denominación de las regiones anatómicas no da lugar a los errores de interpretación derivados del uso de los diferentes sistemas, algunos de los cuales enumeraban la arteria carótida en sentido anterógrado, mientras que otros lo hacían en sentido retrógrado, contrario a la lógica. **C)** Arteriografía carotídea interna. Proyección lateral. Ramas principales: Of, oftálmica; Ob, orbitofrontal; Fp, frontopolar; Cm, callosomarginal; Pec, pericallosa; Cor, coroidea anterior; Mt, marginal tentorial (arteria de Bernasconi y Cassinari). **D)** Angiografía carotídea interna derecha. Proyección frontal. Ramas intracraneales de la arteria carótida interna. A1, segmento horizontal de la arteria cerebral anterior; A2, segmento vertical de la arteria cerebral anterior, hasta la bifurcación en las arterias pericallosa y calloso marginal. El llenado de ambos lados indica permeabilidad de la arteria comunicante anterior. A3, ramas corticales de la arteria cerebral anterior. M1, segmento horizontal de la arteria cerebral media; M2, segmento insular de la arteria cerebral media; M3, segmento opercular de la arteria cerebral media, ramas que emergen de la cisura de Silvio; pS, punto silviano; P, cerebral posterior, cuyo llenado en esta inyección carotídea interna indica permeabilidad de la arteria comunicante posterior.

rial para aquellos pacientes que tienen más de 3 h de evolución de la ECV (Smith WS *et al.*, 2005).

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es el primer estudio diagnóstico que debe emplearse y su objetivo principal es descartar hemorragia para poder iniciar anticoagulación o trombólisis si está indicado. Teniendo en cuenta que la TC puede ser normal en un evento agudo, los signos escanográficos tempranos del infarto son: pérdida de la diferenciación de sustancia gris/sustancia blanca, ligero borramiento de surcos, hipodensidad cortical ligera, pérdida de la nitidez de los bordes de los núcleos de la base y el signo de la arteria cerebral media hiperdensa en una TC sin contraste, que indica un trombo dentro de ella.

Los principales signos escanográficos de un infarto subagudo son la hipodensidad definida del tejido nervioso que sigue un territorio vascular y el efecto de masa sobre las estructuras vecinas. En el infarto crónico la hipodensidad del tejido nervioso es mayor, se ve similar a la del líquido cefalorraquídeo en un territorio vascular y aparecen signos de pérdida de tejido cerebral como la ampliación de los surcos corticales y el aumento de tamaño del ventrículo lateral adyacente.

Sin embargo, estas imágenes no permiten establecer los beneficios terapéuticos de la trombólisis ya que no es posible definir el área potencialmente recuperable, es decir, el área de penumbra o definir el área de infarto completo no recuperable mediante los métodos diagnósticos anteriores. Por tanto, se está frente a una falencia de las imágenes actuales en términos de diagnóstico y tratamiento que impiden conocer los beneficios de la trom-

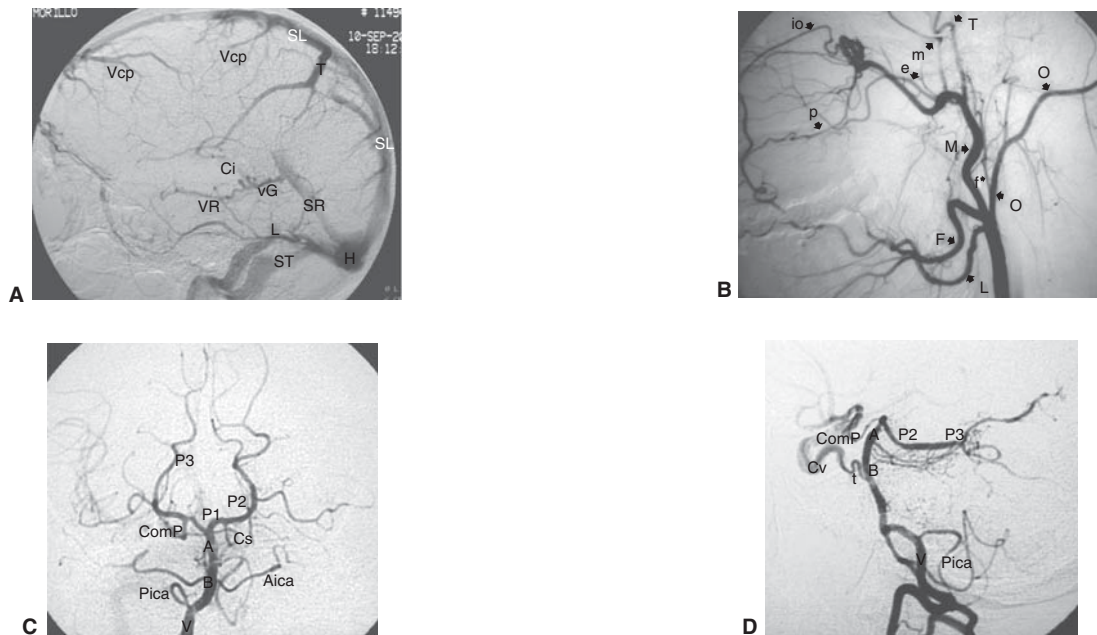


Figura 20-8. **A)** Angiografía carotídea. Fase venosa, proyección lateral. **B)** Arteriografía carotídea externa. Ramas principales. **C)** Angiografía vertebral derecha. Proyección frontal. Detalle del sistema vertebrobasilar. **D)** Angiografía vertebral derecha. Proyección lateral. Sistema vertebrobasilar. SL, seno longitudinal superior. Vcp, venas corticales parenquimatosas; Tr, vena de Trolard. Ci, vena cerebral interna; VR, Vena de Rosenthal; vG, vena de Galeno; SR, seno recto; H, confluencia venosa o prensa de Herófilo; ST, seno transversal, L, vena de Labbé. L, lingual. F, facial; O, occipital; f, faríngea ascendente; M, maxilar interna; T, temporal superficial; m, meníngea media; e, esfenopalatina; p, palatina descendente; lo, infraorbitaria. V, arteria vertebral derecha; Pica, arteria cerebelosa posterior e inferior derecha; Aica, arteria cerebelosa anterior e inferior; AB, arteria basilar; Cs, arteria cerebelosa superior; P1, arteria cerebral posterior, segmento precomunicante; P2, segmento perimesencefálico de la arteria cerebral posterior, a partir de la comunicante posterior; P3, segmento cuadrígeminale de la arteria comunicante posterior; Com P, comunicante posterior; t, arteria trigeminal persistente, variante anatómica que comunica el sistema vertebrobasilar con la arteria carótida interna en su segmento cavernoso (Cv).

bólisis *a priori*. Los beneficios de entender este concepto se detallarán más adelante con el tratamiento basado en penumbra y tejido viable.

Resonancia magnética

La RM es más sensible para la detección de las lesiones isquémicas, y con el uso de secuencias convencionales se pueden diagnosticar lesiones de menor tamaño, periventriculares, y lesiones en tallo, de manera más temprana que con otros métodos como la TC (cuadro 20-12) (Moseley ME *et al.*, 1990).

La ausencia de artefactos en la fosa posterior la hacen el estudio de elección cuando clínicamente se sospecha una lesión isquémica en el tallo encefálico (p. ej., el síndrome de Wallenberg), o en el cerebelo. Al igual que en la TC, la visualización del infarto depende del aumento de

la cantidad de agua en el tejido nervioso lesionado que produce áreas de hipointensidad en las secuencias con información T1 y áreas de hiperintensidad en las secuencias con información T2. Es en especial útil la secuencia FLAIR, donde se suprime el agua libre como la de los ventrículos, facilitando la observación de zonas con aumento de agua intraparenquimatosa. En un comienzo este aumento de agua se debe al edema citotóxico y en una etapa posterior al edema vasogénico y a la reperfusión. Un mayor grado de edema citotóxico hace posible una visualización más temprana de la lesión y es un indicador de una mayor gravedad por su extensión más amplia, con una mayor posibilidad de sangrado posterior. Los infartos lacunares, por su pequeño tamaño, tienden a visualizarse más tardíamente.

Con la RM es posible detectar pequeñas zonas de sangrado cortical hasta en 50% de los casos de un infar-

Cuadro 20-12. Apariencia del infarto en RM de acuerdo al tiempo de evolución y secuencia empleada

Infarto	T1	T2 FLAIR	T1 Contraste	Difusión
Agudo	Isointensa a hipointensa	Hiperintensa	No realce	Brillante
Subagudo	Hipointensa	Hiperintensa	Realce	Brillante
Crónico	Hipointensa	Hipointensa	No realce	Hipointensa

to agudo. En la resonancia simple es posible detectar trombosis o disección arterial relacionada con la causa del infarto, por la visualización de áreas hiperintensas endovasculares, en vez de la ausencia normal de señal por flujo. El realce con la administración de medio de contraste ocurre en especial en la etapa subaguda y es de manera característica cortical o meníngeo de tipo subaracnoideo.

Es en este contexto cuando la imagenología avanzada adquiere un papel importante, pues se sabe muy bien que el examen clínico y la TC sin contraste son inadecuados para determinar exactamente el estado del paciente y los posibles beneficios de los tratamientos disponibles. El protocolo de imágenes ideal, sería aquel, en que primero proporcionara la información necesaria para excluir a los pacientes que tuvieran un riesgo aumentado de hemorragia intracraneal, segundo que incluyera a aquellos pacientes que obtendrían el mayor beneficio con el tratamiento trombolítico, tercero que permitiera establecer un manejo racional de los pacientes que se levantan o despiertan con una ECV conociendo el momento inicial del ictus, y finalmente, quizá el punto de mayor importancia, es que permitiera extender la ventana terapéutica, la cual es hoy en día de 3 h para rtPA intravenoso y de 8 h para trombólisis mecánica (Clark WM *et al.*, 2000; Albers GW *et al.*, 2004; Smith WS *et al.*, 2005).

La estrecha ventana terapéutica y el número reducido de pacientes que se benefician de los actuales protocolos de tratamiento, son los dos grandes factores que han hecho reconocer la necesidad de obtener mayor información acerca de la fisiología del tejido cerebral durante la ECV. Esto conlleva a utilizar las imágenes de avanzada como la TC por perfusión que se convierte en una herramienta fundamental, que aporta información fisiológica clínicamente relevante con la determinación de la penumbra isquémica. Estudios recientes (Hacke W *et al.*, 2005) han demostrado que la determinación de la penumbra isquémica permite extender la ventana terapéutica y tomar decisiones terapéuticas racionales que conlleven a un mayor impacto en los resultados favorables y mayores beneficios a largo plazo para el paciente con ECV.

CONCEPTO DE INFARTO Y PENUMBRA EN LA ECV

En la ECV existen zonas de tejido cerebral con un flujo sanguíneo tan reducido que se produce daño celular por mecanismos citotóxicos y de desequilibrio iónico, progresando rápidamente a una lesión irreversible, esta zona es la denominada zona de infarto y no se beneficia de la reperfusión. Las zonas periféricas están irrigadas por circulación colateral y han sido definidas por Astrup *et al.*, (Astrup, Siesjo *et al.*, 1981) como una región hipoperfundida, eléctricamente silente y funcionalmente comprometida, pero de tejido viable, denominada "penumbra isquémica". Esta zona de tejido en riesgo puede ser recuperada con la reperfusión pronta a través de la

administración del tratamiento trombolítico (von Kummer *et al.*, 1997; Koenig M *et al.*, 1998; Baron 2001; Markus R *et al.*, 2004).

Jones *et al.*, en un artículo clásico de la literatura hecho en 1981 utilizando macacos demostraron cómo se relacionan el tiempo de evolución y el flujo sanguíneo cerebral con el episodio de parálisis clínica y tejido infartado permanente. Este estudio comprobó que a pesar que en los especímenes se presentara un déficit neurológico focal en el examen clínico, el tejido cerebral que representa este déficit aun podría estar en estado recuperable. Los tejidos que presentan un flujo cerebral sanguíneo de 20 cm³ por 100 g de tejido por minuto pueden permanecer viables por un largo periodo (Jones TH *et al.*, 1981).

Diversos artículos han corroborado la persistencia en el tiempo de la penumbra con el uso de la perfusión y difusión. Varios autores han demostrado que a pesar de extender el periodo a 6, 12, y hasta 24 h, todavía se observa un desacoplamiento de la perfusión y difusión, que se traduce en la presencia de la zona de penumbra o tejido recuperable. Sorenson *et al.*, demostraron que 12 h después del inicio de una ECV, 65% de los pacientes tienen algún grado de desacoplamiento, por tanto, tienen algún grado de penumbra. Estos conceptos son contrarios a los que abogan por irrecuperabilidad de tejido después de 12 h (Barber PA *et al.*, 1999).

El equipo del doctor Hacke en Alemania, en el estudio DIAS, con un grupo de 104 pacientes y utilizando la administración de Desmoteplasa endovenosa 3 a 9 h después del inicio de los síntomas, encontró un importante beneficio clínico. La diferencia principal entre este estudio y múltiples estudios previos relacionados con trombólisis, es básicamente la imagenología utilizada. El grupo de Hacke estudió a cada uno de sus pacientes con RM utilizando difusión y perfusión. Únicamente se trataron aquellos pacientes que presentaron una penumbra mayor de 20% y se excluyeron aquellos sin penumbra, los cuales no se beneficiarían del tratamiento trombolítico (Hacke W *et al.*, 2005). Esta diferencia en la selección de pacientes puede representar la gran fortaleza y el alto poder estadístico del estudio DIAS.

Corroborando este abordaje terapéutico, basado en el diagnóstico con imágenes avanzadas en pacientes con ECV, existen nuevos estudios aprobados por el *National Institute of Health* (NIH) en EUA, como el DIAS fase II (Hacke W *et al.*, 2005), el estudio DEFUSE (Olivot JM *et al.*, 2008), el estudio multicéntrico alemán y el estudio español por Ribo *et al.* Algunos estudios se encuentran actualmente en desarrollo tales como el DIAS fase III, el EPITHET (Davis *et al.*, 2008), y el ROSIE (Brisman *et al.*, 2007). Todos estos estudios se basan en el desacoplamiento de la perfusión y difusión en pacientes con ECV.

TC por perfusión

A pesar de que existen diferentes modalidades para detectar la penumbra, en este capítulo se referirá a la TC por perfusión. Básicamente porque la TC por perfusión presenta ventajas importantes como ser un método rápi-

do, disponible en la mayor parte de clínicas y hospitales, fácilmente asequible y más económico que la perfusión por resonancia o la perfusión por TEP. Una cualidad importante de la TC por perfusión es que permite un análisis cuantitativo y cualitativo, a diferencia de la perfusión por RM que sólo aporta información cualitativa. La TC por perfusión además aporta una mejor resolución espacial que la perfusión por RM. Otra de las principales ventajas de la TC por perfusión es que puede realizarse fácilmente en los pacientes críticos y monitorizados, mientras que la RM presenta mayores limitaciones técnicas y logísticas en estos pacientes (Fox SH *et al.*, 1998; Gleason S *et al.*, 2001; Lev MH *et al.*, 2001).

Conceptos básicos de la TC por perfusión

El protocolo que se describe a continuación para la adquisición de TC por perfusión en los pacientes que ingresan con ECV puede ser completado en 5 min. Se utiliza una TC helicoidal multidetector (4 a 64 detectores) para escanear al paciente sin contraste, mientras se le mantiene monitorizado durante el procedimiento, de esta manera se permite el inicio de la trombólisis endovenosa directamente en la mesa de la TC. Una angioTC helicoidal se realiza desde el vértex hasta el arco aórtico, utilizando "SmartPrep", (sincronización entre la inyección del medio de contraste y la densidad del vaso) se inyectan 70 mL de contraste yodado no iónico de baja osmolaridad. A continuación se realiza la TC por perfusión. Se obtienen dos cortes de 2 cm de grosor, usando una adquisición de cine de 45 seg, comenzando 5 seg después de la administración de 40 mL de contraste a una velocidad de 7 mL/seg. Por lo menos un corte por bloque debe incluir una arteria intracraneal principal para la reconstrucción del mapa de la TC por perfusión. Sin embargo, los bloques pueden estar separados por más de 5 mm. El bloque inferior incluye en el volumen registrado, porciones del territorio de la arteria cerebral media (división inferior), cerebral anterior y cerebral posterior. El bloque superior incluye porciones de los territorios de la división superior de la arteria cerebral media y de la cerebral anterior. De esta manera se obtiene toda la información necesaria que posteriormente es procesada usando el software para

la obtención final de los mapas de la TC por perfusión (figura 20-9).

Las imágenes por perfusión se obtienen con base en el conocimiento de la cinética del contraste a través del flujo cerebral, haciendo el seguimiento del primer paso del bolo de contraste yodado a través de la vasculatura. Se determinan las siguientes variables: flujo sanguíneo cerebral (FSC), definido como el volumen de sangre que circula por una zona del parénquima cerebral por unidad de tiempo (mL/100 g/min); volumen sanguíneo cerebral (VSC), entendido como la cantidad total de sangre en mililitro por cada 100 g de tejido cerebral (mL/100 g); y el tiempo de tránsito medio (TTM), conceptualizado como el tiempo que en promedio tarda la sangre en transitar en una región del parénquima dada, desde un aferente arterial hasta un eferente venoso.

Existen dos métodos para calcular estas variables y producir los mapas finales de la hemodinámica cerebral. El primer método denominado "modelo de la pendiente máxima" se basa en el principio de Fick de conservación de volumen, asume que hay un conducto de entrada, un conducto de salida y una caja negra que es el tejido cerebral. El segundo método utiliza la fórmula de desconvolución para calcular estas variables e incluye dentro de los cálculos la corrección de la dispersión del contraste en el tejido cerebral. Se basa en el principio del volumen central a través de la siguiente ecuación: $FSC = VSC / TTM$. Se generan curvas de seguimiento del bolo y los cambios de densidad del contraste en el lecho arterial y venoso a través del tiempo, medidas en unidades Hounsfield (UH). Se utiliza una arteria aferente como la arteria cerebral anterior y una vena eferente como el seno sagital superior. Posteriormente el *software* realiza a través de un proceso matemático la desconvolución de las curvas de realce tisular corrigiendo la dispersión del contraste y obteniendo así el TTM. El VSC se calcula como el área bajo la curva en un píxel del parénquima dividida por el área bajo la curva en un píxel arterial. Finalmente se utiliza la ecuación del volumen central para obtener el FSC (Koenig M *et al.*, 1998; Nabavi DG *et al.*, 1999; Wintermark M *et al.*, 2001).

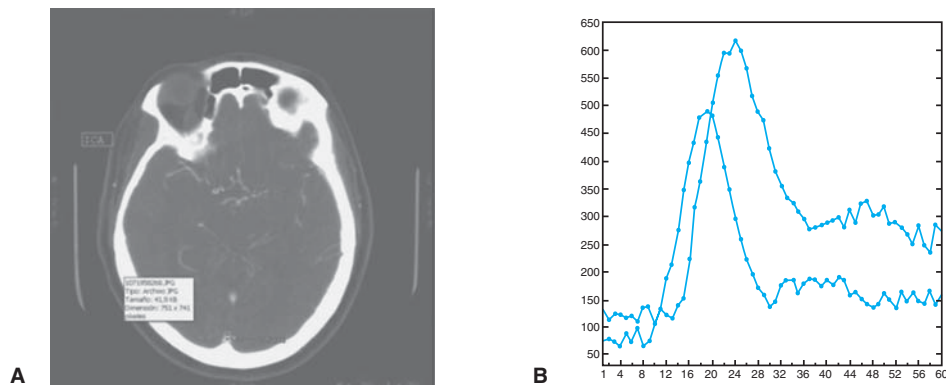


Figura 20-9. A) Corte axial de una TC con perfusión. B) Curvas de densidad arterial y venosa medidas en unidades Hounsfield después de la inyección del medio de contraste.

IDENTIFICACIÓN DE LA ZONA DE INFARTO IRREVERSIBLE Y DE PENUMBRA EN LA ECV

Cuando se utiliza la RM, el área central del infarto está representada por el área de restricción en la difusión del agua (figura 20-10). La zona de penumbra puede ser detectada utilizando varios parámetros: tiempo para alcanzar el pico o punto de máximo realce (en inglés *time to peak*) TTM, y flujo sanguíneo cerebral. Diferentes autores como Lev, Wintermark, Koroshetz, y Schellinger han estudiado cuál de estos parámetros es el más sensible y específico. En la actualidad no existe consenso al respecto, sin embargo el TTM parece ser el más sensible, a pesar de que puede sobreestimar el área. En la TC por perfusión el área central del infarto está determinada por el volumen sanguíneo cerebral disminuido (figura 20-11). La zona de penumbra está definida por la disminución en el tiempo de tránsito medio o el flujo sanguíneo cerebral sin que exista gran disminución en el volumen cerebral (figura 20-12) (Berzin T *et al.*, 2001; Koroshetz y Lev 2002; Schramm P *et al.*, 2002; Wintermark M *et al.*, 2002).

A pesar de que existen áreas de penumbra que sobreviven, también existen áreas de penumbra que se necrosan aun recibiendo perfusión. Schaefer *et al.*, demostraron que cuando la penumbra recibe un flujo sanguíneo cerebral con un déficit mayor de 66% este tejido a pesar de reperfundirse se infarta, pero si la zona de

penumbra recibe un flujo sanguíneo cerebral con un déficit que no sobrepasa 50%, este tejido es completamente viable con la reperfusión (Schaefer PW *et al.*, 2006). Otro estudio por el grupo de Wintermark demostró que el área central del infarto es aquella que presenta un volumen sanguíneo cerebral menor de 2 mL/100 g de tejido cerebral/minuto, y la zona de penumbra es aquella que presenta un tiempo de tránsito medio mayor a 150% (Wintermark M *et al.*, 2006). Estos parámetros de imagenología se están utilizando actualmente; sin embargo, aún se está desarrollando intensa investigación al respecto y estos criterios no están plenamente establecidos.

COMPARACIÓN ENTRE LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR PERFUSIÓN

Es importante saber que la TC por perfusión puede detectar los infartos grandes con la misma sensibilidad y especificidad que la difusión. Lev *et al.*, demostraron que la sensibilidad y especificidad de la angioTC (figura 20-13) para la detección de infartos es de 76 y 100%, respectivamente, mientras que la difusión tiene una sensibilidad y especificidad de 100%. No obstante, si se hace una exclusión de aquellos pacientes que tienen lesiones menores de 15 mL, es decir lesiones que quizá no van a recibir trata-

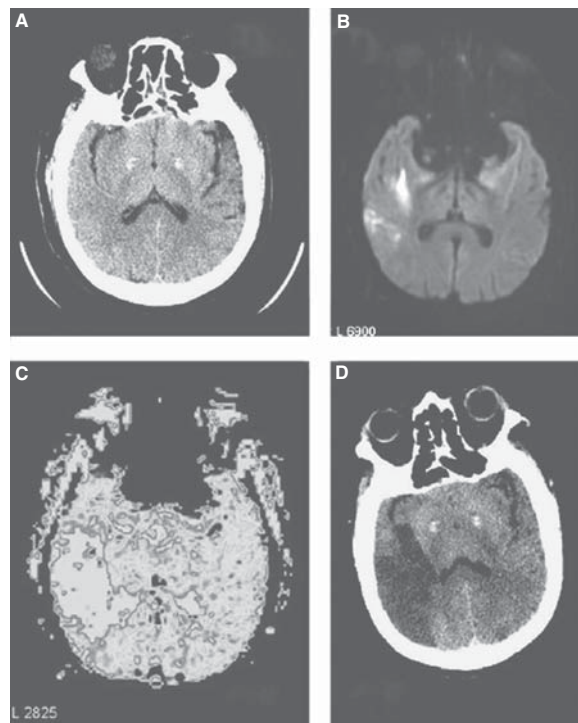


Figura 20-10. Paciente de 78 años con hemiparesia izquierda de una hora de evolución. **A)** TC cerebral axial sin contraste. **B)** Resonancia magnética por difusión mostrando restricción de la difusión del agua en el lóbulo temporal derecho que presenta el área infartada. **C)** El tiempo de tránsito medio deja ver una zona anormal de perfusión más amplia, representando la penumbra. **D)** Luego de trombólisis fallida en la TC cerebral se observa expansión del infarto en una extensión similar a la observada en el mapa del tiempo de tránsito medio.

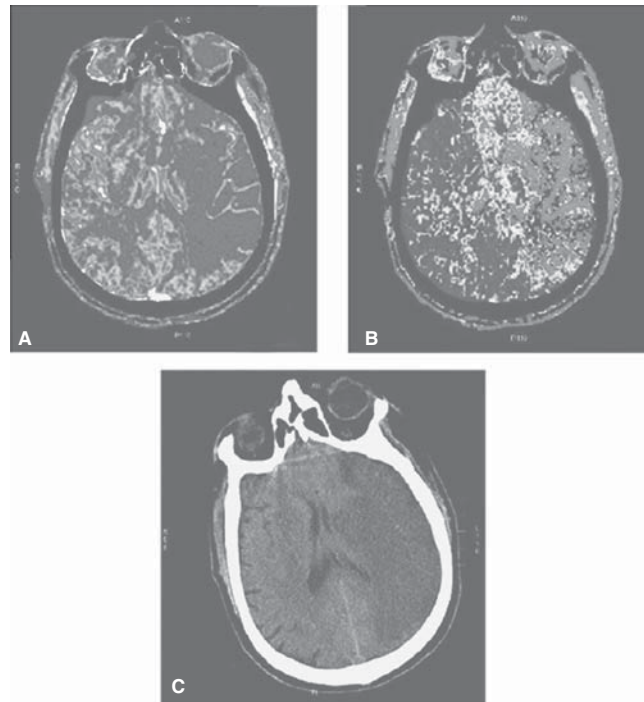


Figura 20-11. A) Mapa de volumen cerebral sanguíneo que muestra disminución del volumen en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. **B)** Mapa del tiempo de tránsito medio donde se observa una prolongación del tránsito del contraste acoplado a la reducción del volumen cerebral sanguíneo. **C)** TC cerebral simple mostrando área de infarto final.

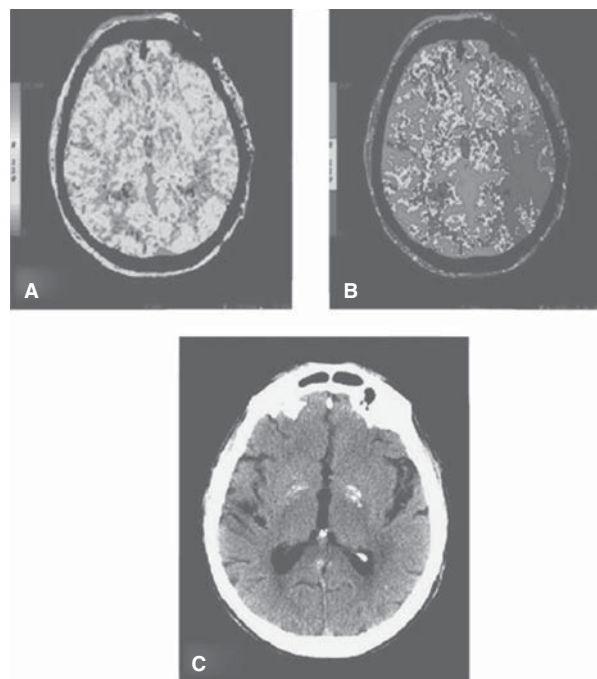


Figura 20-12. A) Mapa de volumen cerebral sanguíneo que muestra simetría bihemisférica. **B)** Mapa de tiempo de tránsito medio muestra un área de prolongación en el territorio de la arteria cerebral media izquierda que representa un área de penumbra. **C)** TC cerebral simple corrobora ausencia de zona infartada.

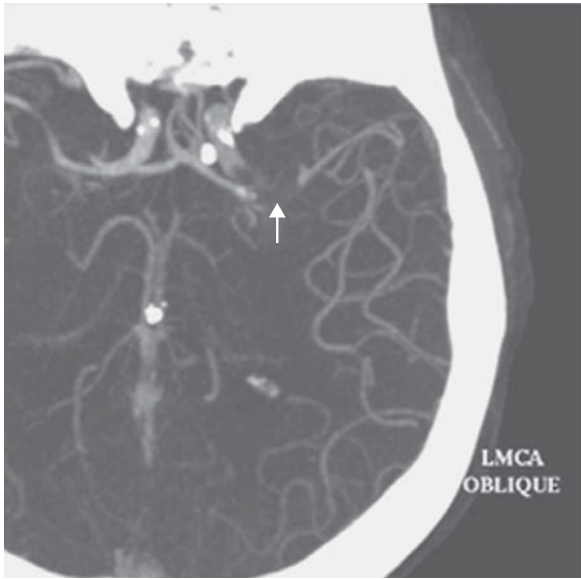


Figura 20-13. AngioTC que muestra proyección de intensidad máxima del polígono de Willis con una oclusión proximal señalada con la flecha de la ACM izquierda.

miento, la sensibilidad y especificidad de la TC aumentan a 95 y 100%, respectivamente (Berzin T *et al.*, 2001). Esto quiere decir que la angioTC y la TC por perfusión detectan aquellos infartos que se beneficiarían con el tratamiento trombolítico; y a pesar de que no detectan aquellos pacientes que tienen pequeños infartos lacuna-

res, estos pacientes tal vez no se beneficiarían del tratamiento trombolítico (Berzin T *et al.*, 2001).

En conclusión, la mayor parte de los diagnósticos que se pueden hacer con RM por perfusión también se pueden hacer con TC por perfusión; con algunas excepciones, como la detección de pequeños infartos lacunares, que como ya se mencionó antes, no requieren de tratamiento trombolítico. La detección de microhemorragias gangliobasales crónicas tampoco es adecuada con la TC por perfusión, sin embargo los estudios DEFUSE (Olivot JM *et al.*, 2008) y BRASIL (Fiehler J *et al.*, 2007) demostraron que la presencia de estas microhemorragias no es una contraindicación para la aplicación de trombólisis. Finalmente, se sabe muy bien que la TC es una modalidad más rápida y adecuada en pacientes inestables comparada con la RM. La RM es bastante limitada debido a los artefactos por movimiento en estos pacientes que presentan un deterioro neurológico importante (Fox SH *et al.*, 1998; Gleason S *et al.*, 2001; Lev MH *et al.*, 2001).

ENFOQUE INICIAL DEL PACIENTE CON ECV

Cuando al servicio de urgencias se presenta un paciente con ECV existen cuatro preguntas básicas que deben ser respondidas: 1) ¿Hay una hemorragia preexistente? 2) ¿Hay una oclusión por trombos en los grandes vasos? 3) ¿Qué zona del tejido cerebral tiene un daño irreversible, es decir, cuál es la zona de infarto? 4) ¿Puede identificarse la zona de tejido viable, es decir, la zona de penumbra? Las imágenes de avanzada permiten dar respuesta a estas preguntas y de esta forma proporcionar a los pacientes un mejor enfoque y tratamiento.

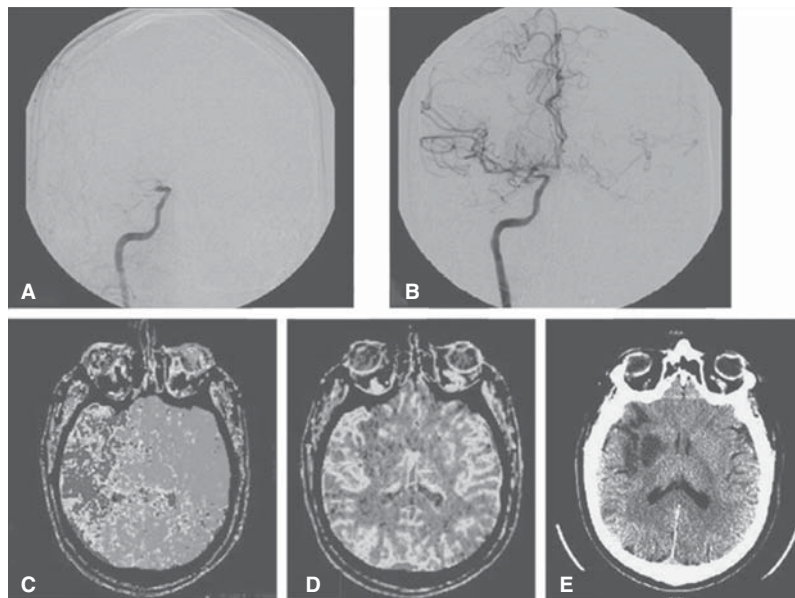


Figura 20-14. **A)** Angiografía cerebral por sustracción digital AP muestra oclusión proximal de la arteria cerebral media y arteria cerebral anterior derecha. **B)** Angiografía cerebral por sustracción digital donde se observa reperfusión de la arteria cerebral media por trombólisis mecánica. **C)** Mapa de TTM que muestra prolongación en todo el territorio de la arteria cerebral media derecha. **D)** Mapa de volumen cerebral sanguíneo que muestra disminución del volumen en la región gangliobasal. **E)** TC cerebral simple deja ver zona de infarto final equiparable a la reducción de volumen en mapa de volumen cerebral sanguíneo pretrombólisis.

1. ¿Hay una hemorragia preexistente? La TC sin contraste es superior a la resonancia de gradiente eco en detectar hemorragia intracraneal y su posibilidad de demostrar hemorragia subaracnoidea también es superior (Kidwell CS *et al.*, 2004). La resonancia de gradiente eco puede demostrar pequeñas microhemorragias; sin embargo, éstas aún no tienen un valor clínico para influir en la decisión de realizar trombólisis o no.
2. ¿Hay oclusión por trombos en los vasos cerebrales principales? La angioTC en un tiempo menor de 2 min es capaz de producir información angiográfica confiable y de alta calidad. El mayor tiempo requerido para la obtención de la resonancia y su extrema sensibilidad al movimiento hacen que esta técnica sea más difícil de utilizar y se obtengan imágenes de menor calidad en el escenario del paciente con ECV (Lev MH *et al.*, 2001).
3. ¿Cuál es la zona central del infarto? La difusión por resonancia es más sensible para detectar la zona de lesión irreversible si se considera a todos los pacientes que llegan al servicio de urgencias con una ECV. Sin embargo, en aquellos pacientes con infartos grandes que van a requerir tratamiento trombolítico, estas dos modalidades son equiparables (Berzin T *et al.*, 2001).
4. ¿Puede identificarse la zona de penumbra? La resonancia por perfusión permite un mayor cubrimiento al evaluar el tejido cerebral. No obstante ambas técnicas proveen información de calidad equiparable (Shetty y Lev 2005).

En un futuro se agregará seguramente la predicción de hemorragia en pacientes que requieran trombólisis. Ésta ha sido una de las áreas de investigación más intensa en los últimos cinco años ya que es el factor limitante de muchos de los tratamientos individuales que se están investigando. Poder predecir esta complicación podría ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que requieran tratamiento. Estudios recientes han demostrado que la extravasación temprana de contraste en los estudios de perfusión podría ser un indicador de destrucción de la barrera hematoencefálica y por ende precipitar una hemorragia intraparenquimatosas (Schwamm LH *et al.*, 2005) (Romero JM, en prensa). También algunos estudios han mencionado que una disminución acentuada de la densidad en el infarto podría predecir hemorragia (Schwamm, AJNR 2005).

Actualmente, el diagnóstico y manejo del paciente con ECV son áreas de gran investigación en pro de mejorar el abordaje clínico de estos enfermos y en búsqueda del control sobre este importante problema de salud. Los innumerables cuestionamientos y limitaciones de la estrecha ventana terapéutica actual para los tratamientos aprobados, han generado nuevas tendencias hacia el uso de la fisiología cerebral en la ECV como guía en el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas. A través de las imágenes de avanzada como pilar central de este abordaje el uso de la fisiología permite ampliar la estrecha ventana terapéutica y parece ofrecer un manejo más racional con mejores beneficios para los pacientes. La TC por perfusión es una técnica confiable para la detección de la zona central del infarto y de la penumbra. Como se men-

cionó antes, presenta además importantes ventajas para su uso en diferentes contextos hospitalarios al ser fácilmente asequible, rápida y económica. La integración de la clínica, la fisiología y la imagenología en el abordaje y manejo de la ECV es una estrategia que a futuro ofrece resultados promisorios.

Doppler carotídeo

Es un método no invasivo de tamizaje basado principalmente en la visualización ecográfica directa de los vasos sanguíneos y en la cuantificación de las curvas del flujo de la sangre dentro de ellos. Su papel en el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica es detectar lesiones estenóticas de arterias cervicales, carótidas, y vertebrales en búsqueda del origen de émbolos. Se puede complementar con el Doppler transcraneal, que detecta la estenosis de arterias intracraneales.

Angiografía cerebral

Es un método invasivo, directo y objetivo que estudia la circulación arterial capilar y venosa cerebral, así como sus vías colaterales. Las principales causas de infarto detectables en angiografía son arteriosclerosis en la bifurcación carotídea y lesión estenótica por disección arterial (figura 20-14).

INFARTOS VENOSOS Y TROMBOSIS DE LOS SENOS VENOSOS

Los infartos venosos presentan dificultad para su diagnóstico tanto clínicamente como por imágenes. Entre sus causas se han encontrado infecciones, estados de hipercoagulabilidad, neoplasias, embarazo, puerperio, empleo de anticonceptivos y enfermedades sistémicas como colitis y vasculitis. La localización de estos infartos no sigue un territorio vascular arterial típico, pueden ser múltiples, característicamente parasagittales y también se pueden localizar en los núcleos grises de la base. La demostración de la trombosis venosa de los senos y la ingurgitación venosa relacionada son la clave para su diagnóstico. El método de elección es la angiografía cerebral convencional. Algunos estudios han demostrado buenos resultados con angioTC venosa (figura 20-15) (Linn J *et al.*, 2007).

En las imágenes de RM se encuentran hiperintensidad de los senos venosos en las secuencias con información T1, áreas de hipointensidad en las secuencias con susceptibilidad magnética (eco de gradiente), y realce del trombo dentro de los senos venosos con el contraste intravenoso. La adición de angiorresonancia venosa tiene muy buen valor predictivo negativo.

LESIONES VASCULARES HEMORRÁGICAS

En los cuadros 20-13 a 20-15 se resumen las principales características de las lesiones vasculares hemorrágicas en TC y RM, así como la localización de las hemorragias intracraneales (Weissleder y Wittenberg, 1994).

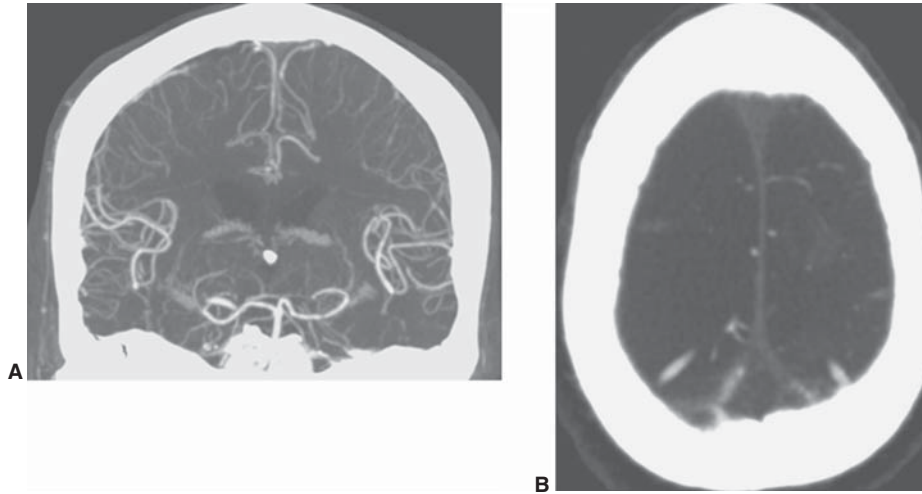


Figura 20-15. AngioTC cerebral. **A)** Corte coronal muestra ausencia de contraste dentro del seno sagital superior. **B)** Corte axial muestra el mismo dato.

Hemorragia subaracnoidea

En la hemorragia subaracnoidea la sangre se localiza en el espacio subaracnoideo periférico y de las cisternas y en el sistema ventricular. Sus principales causas son el traumatismo craneoencefálico y la ruptura espontánea de un aneurisma sacular. Otra causa es la ruptura de una malformación arteriovenosa.

Hemorragia intraaxial o intraparenquimatosa (IP)

Las hemorragias intraparenquimatosas se clasifican inicialmente como primarias o secundarias. La primaria es la más común y compromete de 10 a 15% de los ataques cerebrales agudos. La secundaria, por lo general, es debida a una lesión preestablecida o a una patología conocida. Las causas más frecuentes de hemorragia intraparenquimatosa secundaria son trauma, infartos, malformaciones vasculares, anticoagulación y angiopatía amiloide. Otras causas mucho menos frecuentes son los tumores, vasculitis y cocaína (simpaticomiméticos en general) (Quireschi AI *et al.*, 2001).

Hemorragia hipertensiva

Las hemorragias hipertensivas se localizan, en orden de frecuencia, en los núcleos grises de la base, putamen y tálamo 80%, el puente 10% y el cerebelo 10%. Son de fácil detección en la TC como áreas de hiperdensidad

generalmente localizadas en los núcleos grises de la base, del puente o el cerebelo. Pueden drenarse al sistema ventricular adyacente (figura 20-16). Estas áreas por lo general evolucionan a zonas de hipodensidad o malacia. En la RM su apariencia varía con el estado agudo o crónico de la hemorragia. En este último, por lo general, se detectan elementos tardíos de degradación de la hemoglobina como la hemosiderina con zonas de baja señal especialmente aparente en las secuencias T2 o gradiente de eco.

Angiopátia amiloide

Su origen patológico es el depósito de amiloide de los vasos sanguíneos que ocasiona una lesión vascular del parénquima nervioso. Característicamente se manifiesta como una hemorragia intraparenquimatosa espontánea que ocurre en los hemisferios cerebrales y en la unión corticomedular en pacientes ancianos no hipertensos. Pueden ser múltiples y de gran tamaño. Es tal vez el primer diagnóstico a descartar ante una hemorragia lobar en este grupo de edad.

Las imágenes eco de gradiente o de susceptibilidad magnética han transformado el campo de la detección y predicción del sangrado en pacientes con factores de riesgo como hipertensión y angiopatía amiloide (figura 20-17). El grupo del estudio Framingham liderado por el Dr. Kase, demostró la relación íntima entre hipertensión arterial y el microsangrado. La población general tiene una incidencia de microsangrado por susceptibilidad de 4.7%, en contraste con 56% en pacientes con HTA (Lee

Cuadro 20-13. Apariencia de la hemorragia a través del tiempo en la tomografía computarizada

Tiempo	< 3 días	3 a 14 días	> 2 semanas
Estado	Aguda	Subaguda	Crónica
Densidad	Hiperdensa	Hiperdensa, isodensa, o hipodensa	Hipodensa
Bordes	Bien definidos	Mal definidos	Mal definidos

Cuadro 20-14. Apariencia de la sangre en resonancia magnética

Estado	Química	Localización	Apariencia T1	Apariencia T2
Agudo	Desoxi-HB	Intracelular	Isointensa	Hipointensa
Subagudo temprano	Met-HB	Intracelular	Hiperintensa	Hipointensa
Subagudo tardío	Met-HB	Extracelular	Hiperintensa	Hiperintensa
Crónico	Hemosiderina	Extracelular	Hipointensa	Hipointensa

SH *et al.*, 2004). En pacientes con hemorragia intraparenquimatosa la incidencia es aún más sorprendente demostrando un incremento de 10 veces la de la población general.

En otros grupos de edad la presencia de una hemorragia lobar debe sugerir sangrado intratumoral o una malformación arteriovenosa subyacente. Algunas de las características que permiten presumir que la hemorragia es benigna o no tumoral son los contornos redondeados y bien definidos de la lesión, su relativa homogeneidad, un anillo completo de metahemoglobina y hemosiderina, y una involución de la lesión con reducción del edema circundante. Por otra parte, las hemorragias tumorales generalmente tienen áreas no hemorrágicas que realzan con la administración del contraste. Los tumores que más sangran son las metástasis de pulmón, riñón, melanoma y coriocarcinoma, y los tumores primarios de tipo glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, tumor neuroectodérmico primitivo, y los adenomas hipofisarios.

ANEURISMAS Y MALFORMACIONES VASCULARES CEREBRALES

ANEURISMAS

Los aneurismas son dilataciones focales o difusas de una arteria cerebral con disminución del grosor de su pared, que se debilita y tiende a la ruptura. Las arterias cerebrales normales, a diferencia de las del resto del cuerpo, son más delgadas, poseen una capa media o muscular más delgada, y carecen de la capa externa o lámina elástica externa. Los aneurismas cerebrales además carecen de la capa media o muscular y de una lámina elástica interna. Su incidencia en la población general oscila entre 2 y 5%. Pueden ser solitarios en 75% de los casos, o múltiples en

Cuadro 20-15. Clasificación de las lesiones hemorrágicas de acuerdo con su localización

Extraaxial
• Subaracnoidea
• Subdural
• Epidural
Intraaxial
• Cortical
• Subcortical
• Núcleos de la base
• Tallo encefálico

25%. Estos últimos se asocian a enfermedad poliquística renal, coartación de la aorta, síndrome de Marfan y displasia fibromuscular, entre otros (Whiteley y Al-Shahi Salman, 2006).

Los aneurismas cerebrales se denominan de acuerdo con la arteria en la que se originan, generalmente localizados en una bifurcación vascular. Los más comunes son los de la arteria comunicante posterior y los de la arteria cerebral media (figura 20-18).

La clasificación de los aneurismas puede ser basada en su morfología, tamaño, localización y etiología. Un aneurisma cerebral anatómicamente se compone de un cuello, un cuerpo y un domo, este último es en general el sitio de ruptura.

Según su morfología, se clasifican en: saculares (de forma redondeada; figura 20-19), fusiformes (en forma de huso; figura 20-20).

De acuerdo con su tamaño, se clasifican en:

- Pequeños si son menores de 10 mm.
- Grandes entre 11 a 25 mm (figura 20-18).
- Gigantes cuando son mayores de 25 mm (figura 20-18).

Desde el punto de vista clínico se dividen en sintomáticos y asintomáticos:

- Los asintomáticos son aquellos encontrados incidentalmente en estudios de TC o RM.
- Los sintomáticos se presentan con efecto de masa, hemorragia subaracnoidea o menos probablemente como infartos embólicos.

Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) ocurre por ruptura del aneurisma y es la presentación clínica más temible, con una morbimortalidad entre 30 a 50% (figura 20-18A). El paciente con una HSA se presenta con "la cefalea más intensa que haya tenido en su vida" asociada con pérdida del conocimiento, con o sin lesión neurológica focal entre otros síntomas.

Rara vez la HSA se asocia a un hematoma intraparenquimatoso o subdural pero eventualmente se ha informado, especialmente en aneurismas de la arteria cerebral media o de la comunicante posterior.

Las complicaciones de la HSA son el resangrado, que ocurre más a menudo dentro de las primeras 72 h con una mortalidad mayor a 60%, el vasospasmo que puede ocurrir desde las 72 h luego del sangrado y su incidencia es máxima a los siete días y disminuye después de los 14

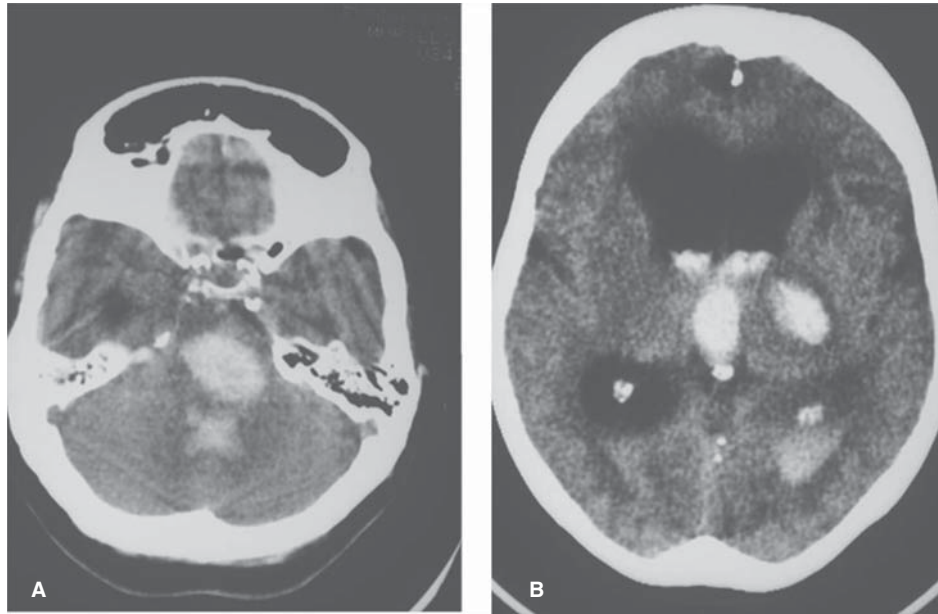


Figura 20-16. Hemorragia hipertensiva, tomografía cerebral simple. **A)** Corte en fosa posterior. Áreas de hiperdensidad por hemorragia en la protuberancia con drenaje al IV ventrículo. **B)** Hiperdensidad por hemorragia en el tálamo y brazo posterior de la cápsula interna izquierda, con drenaje al sistema ventricular adyacente.

días (figura 20-21). La hidrocefalia y la diabetes insípida también han sido reportadas como complicaciones.

Para el diagnóstico por imágenes de los aneurismas hoy día se tienen varias opciones debido al desarrollo de nuevas modalidades de imágenes diagnósticas. En la actualidad el patrón de oro es la angiografía cerebral con catéter, incluidas las imágenes tridimensionales, que permiten girar el aneurisma en todos los planos para un mejor entendimiento de su morfología (figura 20-16). La angioTC y la RM tienen un papel muy importante en su

diagnóstico, con las ventajas de no ser invasivas y de permitir mostrar la morfología y relaciones del aneurisma con mucha precisión.

Aunque el tratamiento quirúrgico ha sido usado por largo tiempo, a partir del año 1991 se ha utilizado el tratamiento endovascular (Fraser JF *et al.*, 2006) (Wolstenholme J *et al.*, 2008) que consiste en la colocación de espirales de platino dentro de la luz del aneurisma. En la actualidad es un tratamiento de primera elección, y estudios como el ISAT, demostraron el mejor resultado clínico

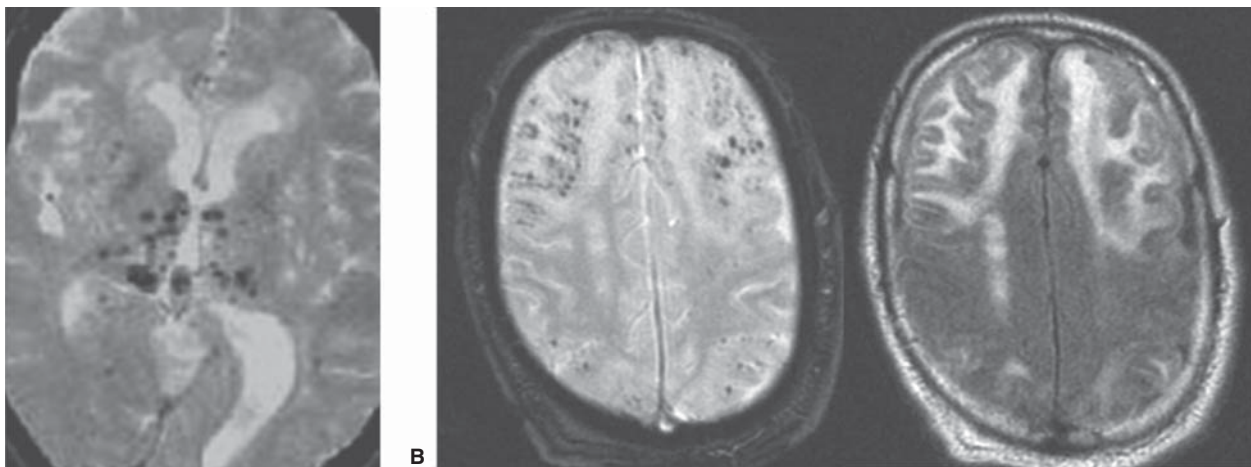


Figura 20-17. RM cerebral eco de gradiente y FLAIR, corte axial. **A)** Se muestran múltiples focos hipointensos en la corteza frontal, que representan microhemorragias secundarias a angiopatía amiloide. **B)** Hiperintensidad en la sustancia blanca frontal y parietal secundaria a isquemia crónica derivada de la angiopatía amiloide.

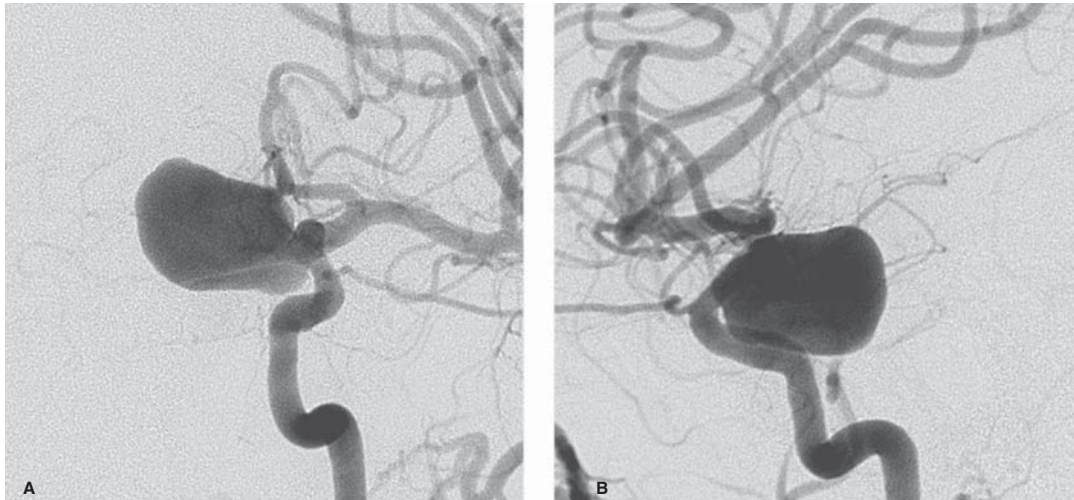


Figura 20-18. Proyección oblicua (A) y lateral (B). Inyección en la arteria carótida interna izquierda muestra un aneurisma gigante de 26 mm del origen de la arteria comunicante posterior.

del tratamiento endovascular comparando dos tipos de tratamiento, el quirúrgico con el endovascular (Molyneux A *et al.*, 2002). Una de las limitaciones del tratamiento endovascular es, en el seguimiento a largo plazo, un mayor número de recanalizaciones y una ligera mayor probabilidad de resangrado en los pacientes tratados (figura 20-22).

Un tipo especial de aneurismas cerebrales son los disecantes los cuales se observan en pacientes relativamente más jóvenes inclusive en niños, y presentan una morbimortalidad mayor (figura 20-23).

Uno de los sitios más comunes de ocurrencia es la porción intradural de la arteria vertebral y su localización en la mayor parte de los casos no se relaciona con una bifurcación arterial (Hagiwara N *et al.*, 2007). En estos casos el tratamiento más efectivo es la oclusión de la arteria de origen del aneurisma.

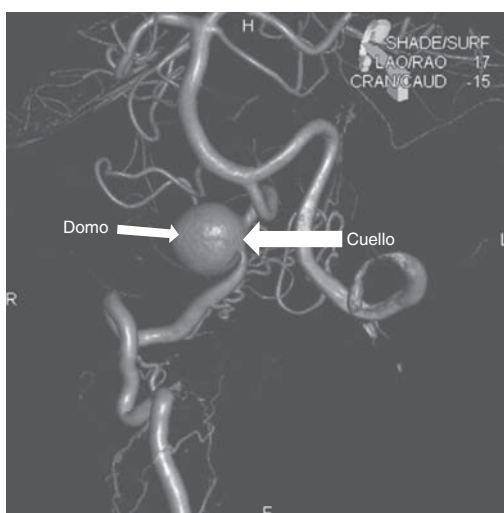


Figura 20-19. Aneurisma sacular de la porción V4 de la arteria vertebral, imagen tridimensional nótese el cuello (flecha gruesa), y el domo (flecha delgada).

MALFORMACIONES VASCULARES

MALFORMACIONES VASCULARES PIALES

Son alteraciones vasculares congénitas, en donde se pierde la armonía del flujo normal cerebral con una alteración funcional focal desde el punto de vista hemodinámico. El flujo de las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas se pierde alterando local o difusamente el riego sanguíneo cerebral.

Las malformaciones vasculares piales se clasifican en cuatro grandes grupos (Lasjaunias y Berenstein, 1986): malformación arteriovenosa, telangiectasia capilar, anomalías del desarrollo venoso y malformaciones cavernosas.

Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arteriovenosas son una red de vasos con cortocircuitos arteriovenosos que presentan un paso rápido de la fase arterial a la venosa. Este cortocircuito aumenta el flujo venoso y la presión venosa (figura 20-24).

Están formadas por: 1) El nido, es la parte más importante de una malformación arteriovenosa, donde ocurre el cortocircuito, patología en sí que conlleva a la modificación de las demás estructuras vasculares. De acuerdo a su angioarquitectura, puede ser de tipo plexiforme, aquella formada por una red vascular, o de tipo fistuloso en donde la conexión entre arterias y venas es directa sin interposición de una red (Yamada S *et al.*, 2007). 2) Arterias alimentadoras, son arterias piales como la cerebral media, cerebral anterior o posterior las cuales generalmente están dilatadas, son displásicas y presentan aumento de flujo. Pueden o no estar asociadas

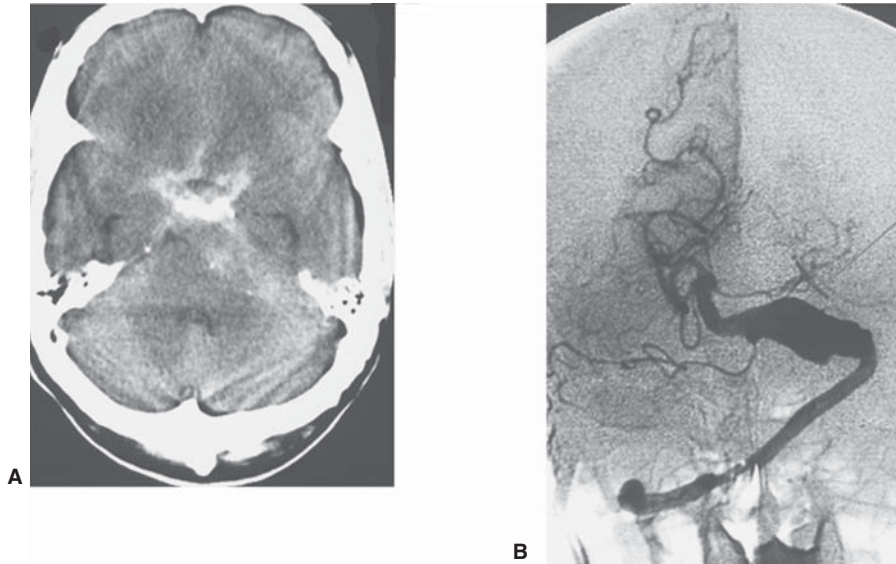


Figura 20-20. A) TC cerebral mostrando hemorragia subaracnoidea difusa en la cisterna supraselar y efecto de masa en el ángulo pontocerebeloso izquierdo. **B)** Inyección vertebral izquierda muestra la dilatación difusa e irregular de la porción proximal de la arteria basilar representando un aneurisma fusiforme (flecha).

a aneurismas relacionados al flujo. Su localización depende de la localización del nido. 3) Venas de drenaje, son las responsables del drenaje del cortocircuito. Son venas cerebrales dilatadas arterializadas histológicamente, con debilidad de sus paredes y muchas veces asociadas a aneurismas venosos.

Aunque la mayor parte de las veces son asintomáticas clínicamente se pueden presentar con convulsiones, sangrados intraparenquimatosos o con daño neurológico progresivo. La clasificación de Spetzler y Martin sirve para predecir el grado de complicaciones quirúrgicas (Spetzler y Martin 1986).

Malformaciones arteriovenosas dures

Este tipo de malformación arteriovenosa es completamente diferente a las MAV piales. Aquí, el cortocircuito se encuentra en la dura que recubre el cerebro y están alimentadas por arterias dures, la mayoría provenientes de la arteria carótida externa; sin embargo, ramas dures de la carótida interna o de las arterias vertebrales pueden alimentarlas. Estas lesiones son adquiridas, generalmente relacionadas a traumatismo, trombosis de los senos venosos, infecciones o craneotomías previas. Sus localizaciones más comunes son los senos cavernosos y los senos transversos. Los síntomas se presentan de acuerdo a la localización e incluyen soplos, proptosis, quemosis, o signos de hipertensión venosa cuando hay un drenaje cortical con las consecuencias respectivas, como convulsiones, hematomas intraparenquimatosos e infartos venosos (Cognard C *et al.*, 1995).

Malformaciones cavernosas

También llamadas cavernomas, o angiomas cavernosos, están conformadas por capilares de muy bajo flujo sin tejido cerebral interpuesto. No hay cortocircuitos arteriovenosos asociados. Se pueden localizar en cualquier parte del cerebro o de la médula espinal y de acuerdo a su localización, es diversa su presentación clínica (Coban A *et al.*, 2008).

Aunque la mayoría son asintomáticas eventualmente se pueden presentar con sangrados que no son tan graves

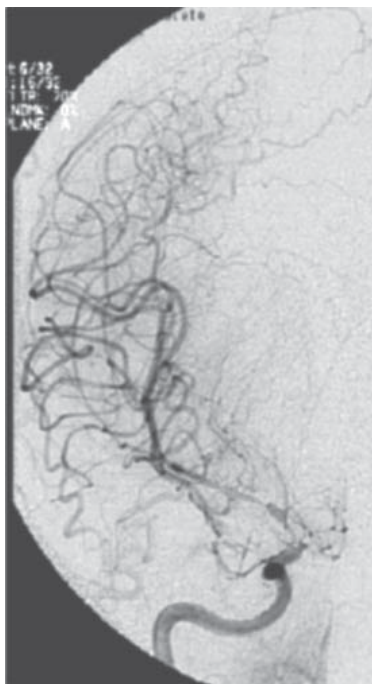


Figura 20-21. Vasospasmo de la arteria cerebral media. Nótese el adelgazamiento difuso y grave de la arteria cerebral media en un paciente con hemorragia subaracnoidea.

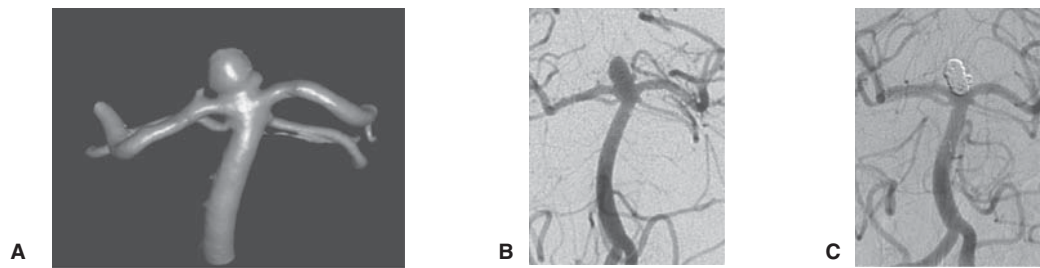


Figura 20-22. Aneurisma de la punta de la arteria basilar. **A)** Angiografía tridimensional del aneurisma de la punta de la arteria basilar con una lobulación. **B)** Angiografía convencional (bidimensional). **C)** Embolización del aneurisma usando la técnica asistida con prótesis endovascular y espirales desprendibles de platino.

como los ocasionados por aneurismas. Pueden asociarse con convulsiones o cefalea.

Debido a la gran sensibilidad de la RM para detectar productos de degradación de la hemoglobina, es ésta la modalidad diagnóstica de elección para su diagnóstico (figura 20-25).

Telangiectasia capilar

Al igual que las malformaciones cavernosas, las telangiectasias representan capilares microscópicos, pero a diferencia de ellas sí hay tejido cerebral normal entre ellos.

No son detectables en angiografía digital y ocasionalmente se pueden observar en RM; en general, son hallazgos de patología. La localización más frecuente de estas lesiones está en el tallo encefálico. Existen reportes esporádicos de sangrados cerebrales asociados a telangiectasia capilar.

Anomalías del desarrollo venoso

Consisten en una vena solitaria de flujo lento en forma de cabeza de medusa que drena la parte profunda del cerebro. Lo más importante es que es una vena en un sitio profundo donde normalmente se encuentran sólo las venas medulares pequeñas, por tanto, es una vena funcional drenando a tejido cerebral normal (Peebles y Vieco, 1997).

Aunque se han relacionado con hemorragia, cefalea o convulsiones, no se ha demostrado la relación causa y efecto entre esta anomalía y el sangrado, al menos que se encuentre asociada a una malformación cavernosa o arteriovenosa. Cuando se asocian a otra lesión vascular se debe evitar su resección ya que causaría alteración del drenaje venoso, normalmente a cargo de esta vena anómala, con riesgo potencial de hemorragia cerebral.

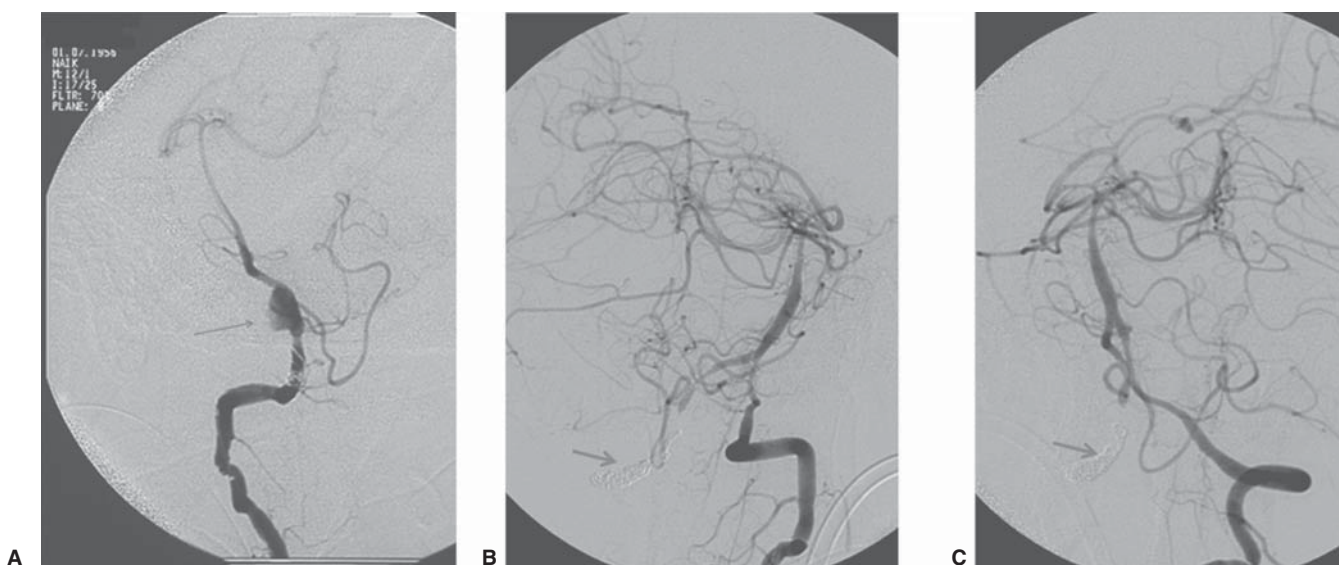


Figura 20-23. **A)** Aneurisma disecante de la arteria vertebral distal con dilatación difusa de la arteria. **B)** y **C)** Después del tratamiento endovascular con espirales (*coils*).

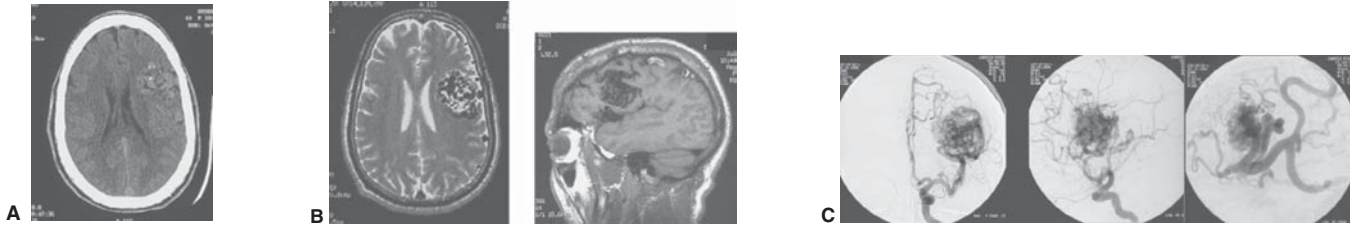


Figura 20-24. A) TC cerebral simple: aumento focal de la densidad del opérculo frontal izquierdo asociado a calcificaciones sin efecto de masa. **B)** Resonancia cerebral axial con información T2 y sagital con información T1 del caso 7A que muestra imágenes tubulares con ausencia de señal por flujo con áreas de gliosis dentro de la lesión representando señales de vasos sanguíneos por una malformación arteriovenosa. **C)** Angiografía cerebral con catéter: malformación arteriovenosa nutrida por arteria cerebral media izquierda obsérvese la prominencia de venas de drenaje.

ENFERMEDADES DE LA SUSTANCIA BLANCA

Las enfermedades de la sustancia blanca se pueden dividir en dos grandes grupos: desmielinizantes y dismielinizantes. En las desmielinizantes la mielina se ha formado adecuadamente y con posterioridad se destruye, como en las lesiones vasculares, la esclerosis múltiple, las metástasis, las lesiones postraumatismo o posradiación y los cambios por la edad. En las dismielinizantes hay alteraciones en la formación o mantenimiento de la mielina; en éstas se incluyen en particular las leucodistrofias y otras encefalopatías metabólicas mitocondriales o lisosomales.

Sus causas son múltiples y pueden agruparse en categorías congénitas como las leucodistrofias, desmielinizantes como la esclerosis múltiple, infecciosas, por ejemplo las relacionadas con el VIH como la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la enfermedad de Lyme, metabólicas como la mielinólisis pónica, traumáticas, vasculares, tóxicas, y las relacionadas con hidrocefalia.

Para la diferenciación por imágenes es útil clasificarlas en aquellas que producen lesiones focales como la esclerosis múltiple, la leucoencefalopatía relacionada a isquemia, arteriosclerosis e hipertensión, la encefalitis aguda diseminada (EAD), leucoencefalopatía hipóxica perinatal, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la mielinólisis pónica y las que comprometen de una manera difusa la sustancia blanca como las leucoencefalopatías infecciosas relacionadas a VIH, leucoencefalopatías relacionadas a radiación o a toxicidad por medicamentos, PRES (del inglés, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) y en general las leucodistrofias. Un patrón de alteración contigua periventricular puede visualizarse en pacientes con hidrocefalia, algunos casos de isquemia profunda y en pacientes con infección por citomegalovirus.

CAMBIOS RELACIONADOS CON LA EDAD

Con el paso de la edad, ocurren cambios en el cerebro que incluyen: alteraciones en la sustancia blanca, atrofia cerebral difusa, y prominencia de espacios perivascular-

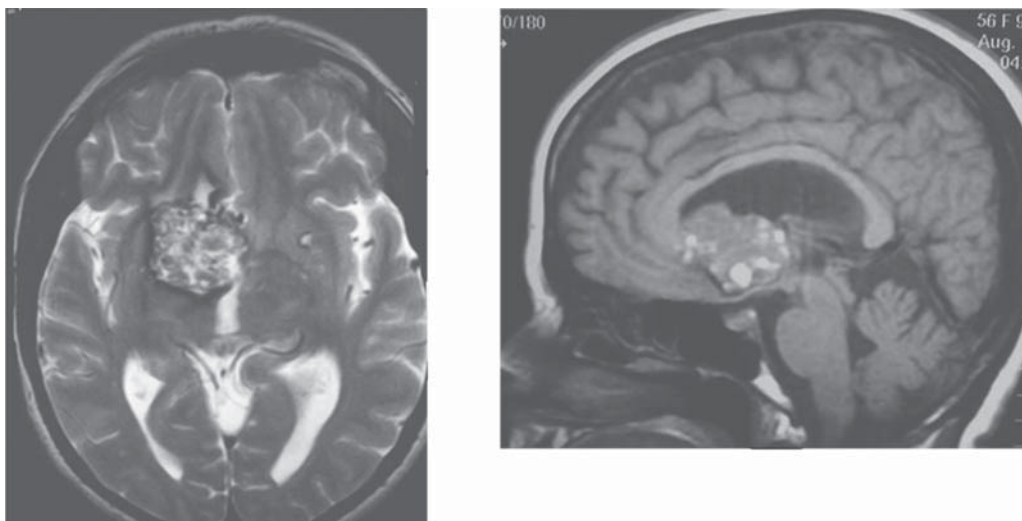


Figura 20-25. Resonancia magnética axial T2 y sagital T1 en lesión heterogénea frontal basal derecha con señales brillantes y oscuras que presenta productos de degradación de la hemoglobina.

res. Los cambios en la sustancia blanca consisten en focos de incremento de la intensidad de la señal de esa sustancia en las imágenes de resonancia magnética con información T2 (figura 20-26). Su significado clínico y su etiología son inciertos. Estos focos hiperintensos se pueden encontrar distribuidos en localizaciones subcorticales, centrales y periventriculares. Patológicamente la mayoría de ellas representan focos de gliosis, isquemia o desmielinización. La atrofia cerebral difusa es la pérdida del tejido nervioso que se manifiesta con aumento de tamaño del sistema ventricular, de los surcos, las cisuras y las cisternas. Los espacios perivascularales que se denominan espacios de Virchow-Robin corresponden a líquido cefalorraquídeo perivascular, que pueden lucir prominentes como consecuencia de la atrofia (Kwee y Kwee 2007).

Aparecen como hiperintensidades lineares o circulares en las uniones corticomedulares a lo largo de las arterias perforantes medulares, en los núcleos grises de la base o en relación con la comisura anterior a lo largo de las arterias lenticuloestriadas, en el mesencéfalo inferior y en la unión del mesencéfalo con la protuberancia a lo largo de las arterias coliculares. Pueden tener tamaños hasta de 2 o 3 cm o aún mayores creando confusión con lesiones quísticas tumorales intraparenquimatosas. Característicamente son de alta señal en T2, baja señal en T1, y no brillan en las secuencias FLAIR o de densidad de protones. No presentan realce con la administración del medio de contraste.

Los espacios de Virchow-Robin dilatados anormalmente se presentan también en mucopolisacaridosis, por acumulación de glucosaminoglucanos y en infección por criptococos. Han sido descritos recientemente en trastornos neuropsiquiátricos, en estados tempranos de esclerosis múltiple, asociados a traumatismo craneoencefálico leve y en enfermedades asociadas con alteración de la microvasculatura.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La RM es la ayuda diagnóstica más importante para confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) y tiene

una mayor certeza diagnóstica al compararse con otros métodos de ayuda diagnóstica como el estudio de líquido cefalorraquídeo o los potenciales evocados (Kido DK *et al.*, 2003).

Las lesiones tienen una forma ovoide y en más de 85% de los casos se localizan en la sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales, con orientación perpendicular al eje mayor del sistema ventricular. En segundo lugar se compromete el cuerpo calloso, que se encuentra afectado en 50 a 90% de los pacientes, por lo que los cortes sagitales en T2 son muy importantes para su diagnóstico. En adultos el tallo encefálico y el cerebelo pueden verse afectados en 10% de los casos. Con menor frecuencia pueden aparecer placas de desmielinización en la corteza cerebral, las cuales no deben ser confundidas con tumores.

Las secuencias más útiles en RM, para la detección de las placas desmielinizantes son las que ofrecen información T2 con supresión de líquido cefalorraquídeo como la secuencia FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*), o densidad de protones (figura 20-27). El empleo de medio de contraste no mejora la detección de las lesiones, pero permite caracterizarlas como placas activas si presentan realce que se debe a inflamación perivascular que contribuye a la ruptura de la barrera hematoencefálica.

Las placas de desmielinización se manifiestan como lesiones de la sustancia blanca con tamaño promedio entre 0.3 y 3 cm, cuya señal es brillante en las secuencias con información T2. Los *dedos de Dawson* (signo del ángulo recto) son placas perpendiculares al sistema ventricular. También pueden aparecer como imágenes hiperintensas en el cuerpo calloso. El compromiso de la sustancia blanca de las fibras en "U" es menos frecuente y característico de la enfermedad. Cuando son crónicas se pueden visualizar como imágenes de baja señal en secuencias con información T1 y se han denominado "agujeros negros". El compromiso del tallo encefálico es más frecuente en la protuberancia y una localización muy común son los pedúnculos cerebelosos medios (figura 20-28).

De acuerdo al panel internacional para el diagnóstico de la EM se definieron los criterios de imagen para su diagnóstico. Encontrar tres de estos cuatro criterios con-

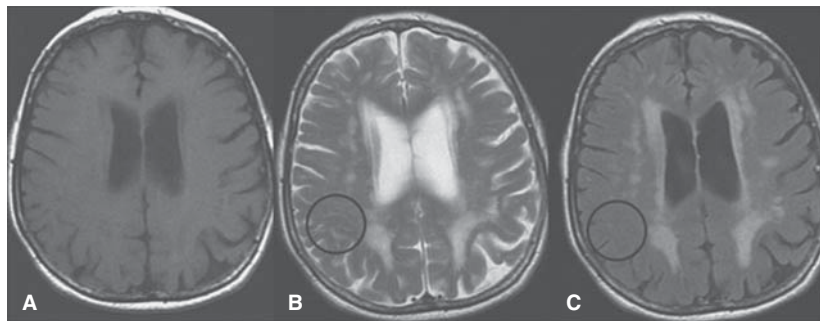


Figura 20-26. Cambios de la sustancia blanca relacionados con la edad. Persona de 80 años sin antecedentes de enfermedad hipertensiva. RM en secuencias. **A)** Eco de espín con información T1. **B)** Eco de espín con información T2 y **C)** FLAIR con información T2. Imágenes de alta señal en secuencias con información T2 periventriculares y subcorticales en ambos hemisferios. Prominencia de espacios perivascularales de Virchow-Robin. Imágenes lineares y puntiformes que brillan únicamente en la secuencia eco de espín (**B**) y no en la imagen FLAIR (**C**), véase círculo.

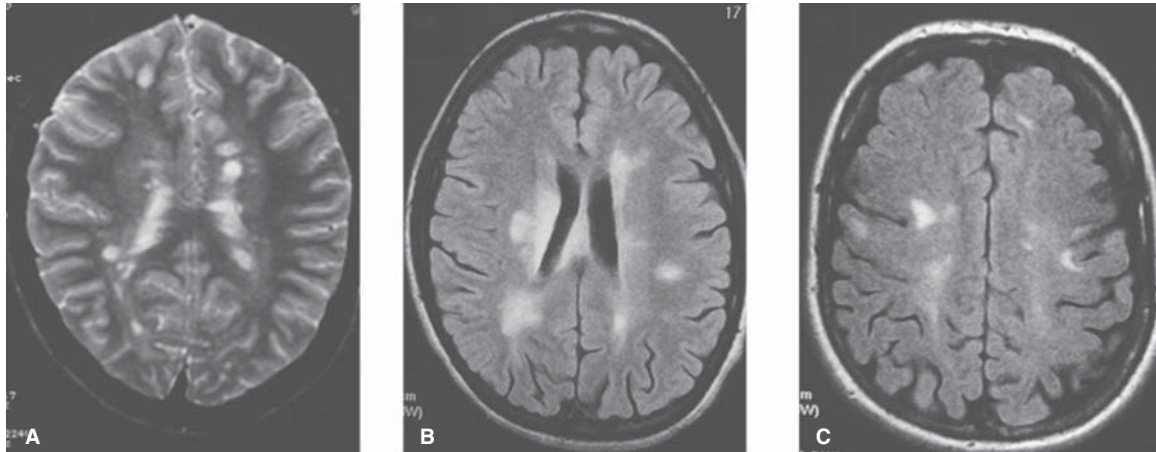


Fig 20-27. Esclerosis múltiple. RM con secuencias con información T2. **A)** Eco de espín. **B)** y **C)** FLAIR. **A)** y **B)** Lesiones periventriculares perpendiculares al eje de los ventrículos. **C)** Lesiones subcorticales con compromiso de fibras U.

solida el diagnóstico de la enfermedad (McDonald WI *et al.*, 2001):

- Una lesión que realce con el medio de contraste o nueve lesiones de alta señal en T2.
- Al menos una lesión infratentorial.
- Al menos una lesión yuxtacortical.
- Al menos tres lesiones periventriculares.

Las lesiones de la médula espinal equivalen a lesiones infratentoriales (figura 20-28). Las lesiones del cuerpo

calloso, atrofia y placas no forman parte de los criterios establecidos pero son de gran ayuda para soportar el diagnóstico.

La atrofia cortical es común en los pacientes con enfermedad crónica al igual que los "agujeros negros" (figura 20-29).

Las formas pseudotumorales de la enfermedad se presentan como masas cuyo realce con el medio de contraste y el edema vasogénico asociado hace el diagnóstico difícil por su similitud con una neoplasia. El realce en anillos concéntricos de las lesiones desmielinizantes, o

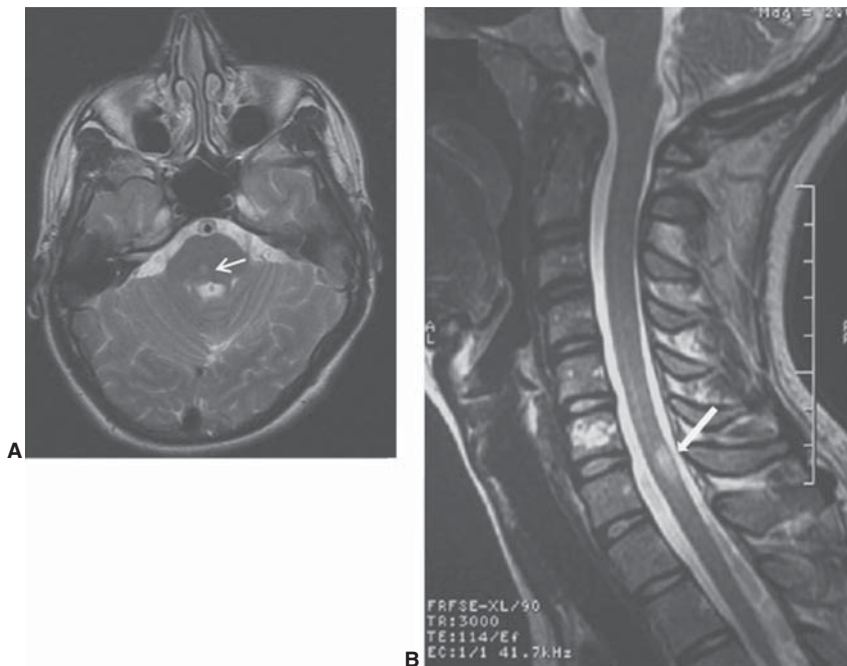


Figura 20-28. Esclerosis múltiple. **A)** RM con información T2. Lesión hiperintensa posterior en la protuberancia. **B)** Placa desmielinizante medular cervical.

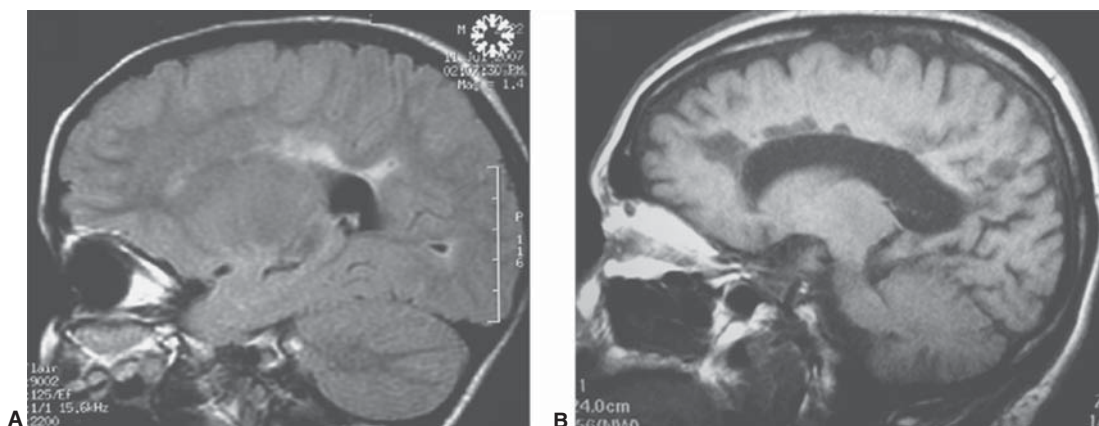


Figura 20-29. Esclerosis múltiple. Lesiones periventriculares en **(A)**. RM FLAIR hiperintensas con eje perpendicular a los ventrículos. **(B)** RM sagital con información T1: "agujeros negros", lesiones periventriculares ovaladas de baja señal crónicas. Atrofia cortical.

realce incompleto semilunar por su localización periventricular, ayuda en esta diferenciación (Echerverri y Vargas, 2003).

El primer criterio de diagnóstico, que señala las lesiones de alta señal en T2 es de muy baja especificidad, pues las lesiones de alta señal en T2 en la sustancia blanca se pueden presentar en individuos normales, como hallazgo normal del envejecimiento y en muchas entidades diferentes a la EM como son las lesiones por hipertensión, las isquemias, los cambios por vasculitis, las metástasis, los cambios por radiación, las lesiones postraumáticas, las lesiones asociadas a migraña y en otras entidades desmielinizantes diferentes a la EM como la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) o la enfermedad de Lyme, enfermedad infecciosa producida por rickettsias y cuya presentación por imágenes es muy similar a la EM. De acuerdo a varios autores la incidencia de imágenes brillantes en individuos normales oscila entre 8 y 85%, siendo mayor a mayor edad y en personas con riesgo cardiovascular.

En el seguimiento por imágenes de la esclerosis múltiple es importante determinar si existe diseminación en el tiempo que se refiere al aumento de las lesiones en número o tamaño en control por imágenes con tres meses de diferencia con respecto a un estudio de RM previo. Diseminación en el espacio se refiere a la aparición de lesiones en un sitio diferente, por ejemplo aparición de una lesión infratentorial o una lesión yuxtacortical o de fibra en forma de U en un paciente que no presentaba este compromiso en un control de imágenes previo (Bermúdez S *et al.*, 2003). La espectroscopia por RM es una nueva técnica que promete ser una herramienta útil para caracterizar tempranamente las lesiones que progresarán a gliosis y pérdida neuronal. Un pico disminuido de N-acetilaspártato representa pérdida o disfunción neuronal. Un pico elevado de colina indica aumento del recambio en la membrana celular como se ve en la desmielinización, remielinización o inflamación. Es posible detectar lesiones, no aparentes por otros métodos de imagen, que muestran este patrón de espectroscopia.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Puede ser el resultado de lesiones contundentes, por aceleración y desaceleración (traumatismo cerrado), o penetrantes. Según la zona comprometida, los cambios neurorradiológicos del traumatismo se pueden clasificar en fracturas de la calota y base de cráneo, hematomas intracraneales extraaxiales, y lesiones intracerebrales. De acuerdo con la fisiopatología del daño postraumático las lesiones se pueden dividir en lesiones primarias (las causadas directamente por el traumatismo en sí y que se producen de inmediato) y secundarias (las que no son causadas por el traumatismo primario, sino el resultado del edema, las contusiones o el efecto de masa que ocasionan las primeras). La TC simple es la primera herramienta en la evaluación del paciente con traumatismo craneoencefálico. No debe administrarse material de contraste ya que éste puede entorpecer el diagnóstico de lesiones hemorrágicas, las cuales pueden ser muy sutiles en los traumatismos. Las principales indicaciones para realizar una TC cerebral de urgencia son la pérdida del conocimiento por más de 5 min, déficit neurológico persistente, diátesis hemorrágica o uso de anticoagulantes, escala de coma de Glasgow menor de 10 puntos, y herida penetrante.

FRACTURAS

Es muy reconocido el limitado valor de la radiografía simple de cráneo en el diagnóstico de un traumatismo craneoencefálico (Masters SJ *et al.*, 1987; Pasman P *et al.*, 1995). La tomografía axial computarizada la ha reemplazado definitivamente en la evaluación del paciente con esta entidad. Las fracturas deprimidas, por lo general, están acompañadas de laceración de los tejidos blandos adyacentes y en ocasiones cursan con lesiones de la dura

y de la corteza cerebral, que originan la formación de un hematoma. Algunas fracturas frontales pueden estar acompañadas de salida de líquido cefalorraquídeo o fístula, y de neumoencéfalo si una de las cavidades paranasales o las mastoides está comprometida. Las fracturas de la base del cráneo se pueden complicar con parálisis de pares craneales, infecciones o incluso con disecciones vasculares o fístula carótido-cavernosa traumática. En su evolución raramente pueden evolucionar a quistes leptomenínges o "fracturas que crecen" (Zee CS *et al.*, 2002).

SANGRADOS EXTRAAXIALES

Basados en la localización, estos hematomas pueden ser epidurales, subdurales, subaracnoideos e intraventriculares.

Hematoma epidural

El hematoma epidural es el que ocurre entre la tabla interna y la dura perióstica. En raras ocasiones atraviesa los márgenes de las suturas. Sobreviene por la laceración de una rama de la arteria meníngica media o de la arteria perióstica con los bordes cortantes de la fractura. Se asocia con fractura en 99% de los casos. También puede tener origen venoso por sangrado de un seno dural. Se manifiesta como una imagen extraaxial en forma de lente o biconvexa hiperdensa en la TC, algunas áreas de hipodensidad dentro de la lesión pueden representar sangrado activo o eventualmente mezcla con LCR por ruptura de la dura y de la aracnoides (figura 20-30). Éste es un indicador de sangrado activo y, por tanto, de rápida progresión de la lesión (Zee y Go, 1998). Su evolución puede ser rápida especialmente en los de origen arterial, cambio que ocurre por lo general dentro de las primeras 36 h. Este dato es útil pues indica que si un hematoma epidu-

ral no ha evolucionado de manera temprana en los controles de imagen tal vez permanecerá estable en su volumen. De acuerdo a su tamaño ocasiona compresión del parénquima cerebral vecino en mayor o menor grado produciendo hernias y lesiones de estructuras endocraneales vitales que al final son las que pueden condicionar un mal pronóstico en esta entidad (Sullivan TP *et al.*, 1999).

Hematoma subdural

El hematoma subdural es el que ocurre entre la hoja meníngica de la dura y la aracnoides. Se presenta al romperse las venas corticales en puente, al doblarse estos vasos por la desaceleración o por traumatismo directo de las venas piales, de las grandes venas o de las granulaciones de Paccioni. Su apariencia en la TC es alargada con forma creciente o de media luna; puede cruzar las suturas y su densidad en el evento agudo tiende a ser homogéneamente hiperdensa (figuras 20-31 y 20-32). La densidad del hematoma subdural agudo en la TC es por lo general alta por el contenido hemorrágico de la misma. Sin embargo, su apariencia puede ser atípica en las siguientes circunstancias: anemia debido a la poca concentración de la hemoglobina en el hematoma, sangre hiperaguda que no se ha coagulado (forma líquida), resangrado con mezcla de sangre de diferente cronología, y mezcla de sangre con LCR.

Se localiza usualmente en las convexidades frontoparietales y con menos frecuencia en la cisura interhemisférica, localización más común en niños con traumatismo no accidental o en adultos con ampliación del espacio subaracnoideo por atrofia. El hematoma subdural agudo tiene una alta mortalidad, relacionada con la lesión subyacente del parénquima cerebral que está asociada a este hematoma. Su origen está en el sangrado de venas puente

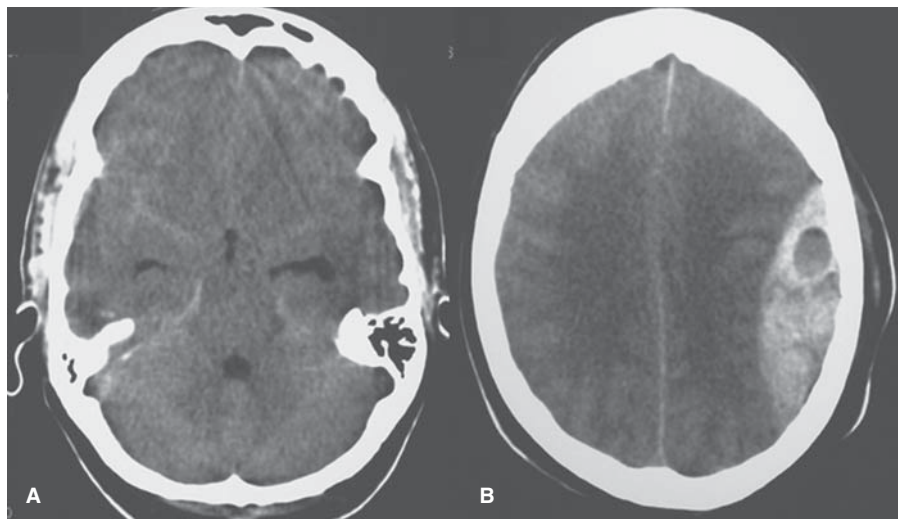


Figura 20-30. Hemorragia subaracnoidea y hematoma epidural. Tomografía computarizada. **A)** Aumento de densidad del espacio subaracnoideo en cisuras de Silvio y cisternas perimesencefálicas por hemorragia subaracnoidea. **B)** Hematoma epidural: colección extraaxial de alta densidad en forma de "lente" localizada en la región frontoparietal izquierda.

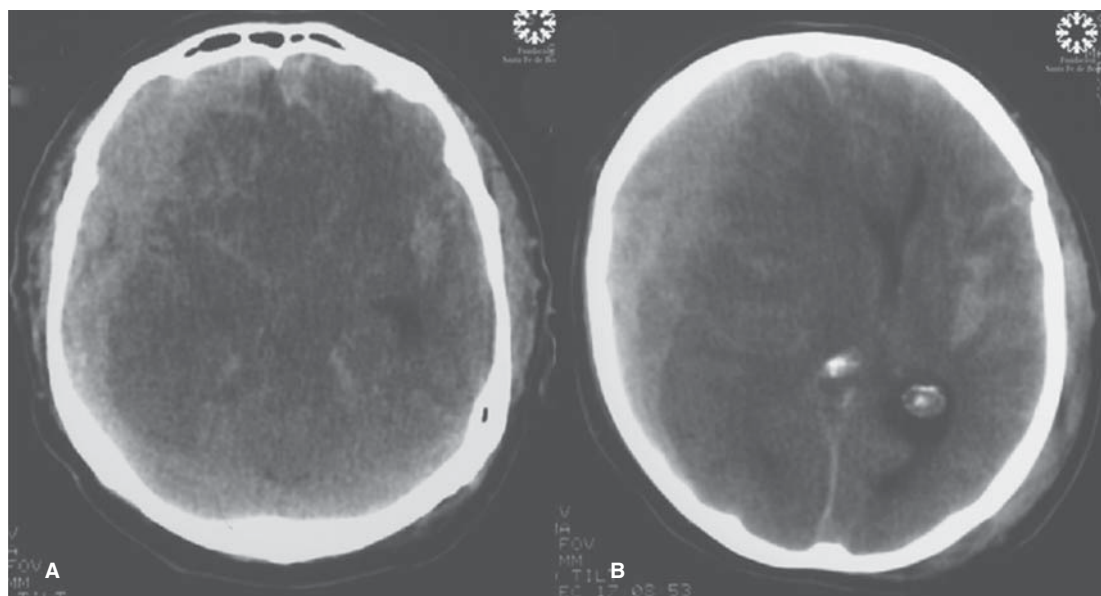


Figura 20-31. Hematoma subdural agudo frontotemporal derecho. En forma *crescente* o de media luna. Hemorragia subaracnoidea, áreas de alta densidad en los lóbulos frontales y temporales por contusiones. Desplazamiento de estructuras de la línea media: hernia subfalxina.

y en el sangrado mismo de la corteza por las contusiones subyacentes. La ruptura de la aracnoides que se asocia a estas lesiones conlleva además el escape de LCR que aumenta el volumen de la colección. En los niños y en menor grado en los adultos, el hematoma subdural puede ser consecuencia de drenajes intraventriculares en pacientes con hidrocefalia. En los ancianos y pacientes con atrofia cortical el espacio subaracnoideo amplio permite una elongación de las venas puente lo que favorece que traumatismos menores ocasionen hematomas subdurales. De hecho se ha postulado considerar al hematoma subdural agudo y al crónico como dos entidades diferentes, el primero relacionado con un traumatismo grave y

con una morbimortalidad alta y el segundo como una lesión benigna relacionada a traumatismos menores por elongación y ruptura de venas puente. La evolución de estas colecciones extraaxiales en cuanto a su densidad es predecible por la modificación de su contenido hemático. Se consideran agudos cuando su densidad es alta y esto ocurre durante 2 a 3 semanas. Hacia la tercera semana la densidad se ha disminuido y se hace muy similar a la del parénquima nervioso lo cual puede dificultar su detección; la clave es la observación del desplazamiento medial de la unión de la corteza y la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales. En algunos casos la administración del medio de contraste puede demostrar el hematoma por el desplazamiento de los vasos corticales que realzan con el contraste. En el estadio crónico la densidad del hematoma subdural es menor que la del parénquima vecino por la edad de la hemorragia y su contenido de LCR. En este caso es muy difícil diferenciarlos por TC de un higroma cuyo contenido es únicamente líquido. La RM permite hacer esta diferencia (figura 20-32).

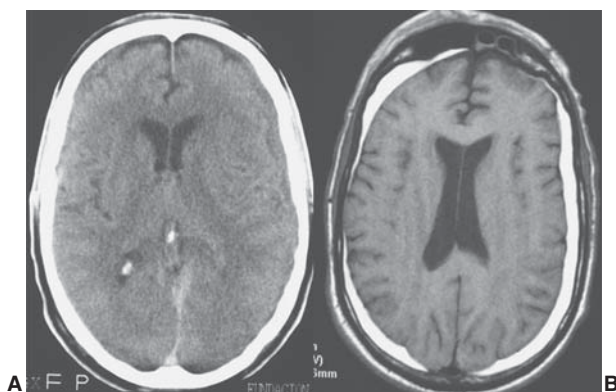


Figura 20-32. Hematoma subdural subagudo. **A)** TC muestra colecciones en forma de media luna bilaterales con densidad muy similar a la del parénquima nervioso. **B)** RM eco de espín con información T1 del mismo paciente, colecciones subdurales de alta señal por su contenido hemático en estado de metahemoglobina.

Higroma

El higroma subdural es el resultado de la salida de LCR a través de un agujero o perforación de la aracnoides. En la TC un higroma no puede ser diferenciado de un hematoma subdural crónico, pues ambos demuestran baja densidad, pero sí pueden ser diferenciados por RM.

Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia que ocurre en el espacio subaracnoideo se encuentra localizada entre la aracnoides y la pía, debido a la laceración de un vaso en este espacio o de una

pequeña contusión cortical que ha drenado allí (figura 20-31). El traumatismo es la principal causa de hemorragia subaracnoidea y con frecuencia está asociada a contusiones del parénquima cerebral; puede encontrarse a menudo en pacientes con traumatismo moderado a grave. Ocasiona hiperdensidad de las cisternas en el estudio de TC y puede asociarse a hidrocefalia comunicante en controles posteriores. La TC es altamente sensible para detectarla. En RM se puede visualizar en secuencia FLAIR.

Hemorragia intraventricular

Las hemorragias intraventriculares son relativamente comunes luego de un traumatismo tanto en casos moderados como graves. Se manifiesta en estudios de TC como hiperdensidad dentro del ventrículo con o sin niveles de sangre y líquido. Pueden deberse a una lesión en una vena subependimaria, por lo general, se originan del drenaje de un hematoma intraparenquimatoso en el interior del sistema ventricular. Pueden producir hidrocefalia aguda.

LESIONES INTRAAXIALES

Se relacionan inicialmente con el sitio del impacto: contusión por golpe directo o contusión por el contragolpe. Se reconocen cuatro tipos: lesión axonal difusa, contusión cortical, lesión de la sustancia gris subcortical y lesión del tallo. El cuadro 20-16 resume las lesiones cerebrales observadas en el paciente con traumatismo craneoencefálico.

Lesiones primarias

Contusiones corticales

Se caracterizan por lesión de la sustancia gris superficial con preservación de la sustancia blanca. Están relacionadas con mecanismos de golpe y contragolpe. Se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos frontal y temporal en relación con las prominencias óseas de la bóveda craneal, el peñasco o de la región frontal basal contra las cuales el parénquima cerebral se golpea. Tienden a ser múltiples y

bilaterales y miden entre 2 y 4 cm (figura 20-33). Cincuenta por ciento de los casos se relacionan con hemorragia, lo cual se explica por la mayor vascularización de la sustancia gris. Se aprecian como zonas mal definidas de hipodensidad con áreas irregulares de hiperdensidad, por los cambios hemorrágicos, en la TAC. La visualización de los cambios hemorrágicos de las contusiones depende del grado de hemorragia que presenten, es por lo general más aparente luego del segundo o tercer día del traumatismo, donde también se hacen más evidentes los signos de edema, datos que en conjunto dan la impresión de que estas contusiones hubiesen empeorado.

Lesión de la sustancia gris subcortical

Estas lesiones son menos frecuentes que las anteriores y ocurren en los núcleos de la base y en el tálamo. Generalmente son lesiones hemorrágicas. Con frecuencia estos pacientes mueren después del traumatismo.

Lesión axonal difusa (LAD)

Es causada por fuerzas de aceleración y desaceleración y por fuerzas rotacionales que ocasionan desgarros del parénquima cerebral. Esto ocurre porque algunas áreas del cerebro son más fijas que otras y, por tanto, los diferentes grados de movimiento explican los desgarros que ocurren en las regiones centrales del cerebro y en los axones (Colquhoun y Rawlinson, 1989). Sus localizaciones más comunes son la unión entre la corteza y sustancia blanca, el cuerpo calloso, las zonas periventriculares, los núcleos grises de la base, el hipocampo, los pedúnculos cerebrales, el *tectum* y la sustancia reticular profunda. Miden entre 5 y 15 mm. Son de difícil detección en la TC donde se visualizan como pequeños focos hemorrágicos o de baja densidad. Asimismo se nota una discrepancia entre los hallazgos de la TC, relativamente normal y el mal estado clínico del paciente. La RM es más sensible en su detección, en particular son de gran utilidad las secuencias con información T2 donde se visualizan como áreas hiperintensas por el edema y la desmielinización asociada y secuencias de susceptibilidad magnética como la secuencia eco de gradiente T2 donde aparecen como imágenes puntiformes de baja señal por el efecto paramagnético de la sangre (figura 20-34). Las lesiones presentan restricción en la secuencia de difusión y mapa de ADC (Johnson y Lee, 1992; Hammoud y Wasserman, 2002).

Lesión primaria del tallo

En sentido estricto, éstas son una forma de lesión axonal difusa del tallo. Son diferentes de la hemorragia de Duret, que es ocasionada por la hernia caudal transtentorial con compresión secundaria del tallo. Se localizan en la parte dorsal del tallo y generalmente no son hemorrágicas, por lo que la RM es más sensible para su identificación. El pronóstico de estos pacientes es desfavorable.

Hematomas intraparenquimatosos

Son colecciones hemáticas dentro del parénquima cerebral y pueden ser un hallazgo inicial o tardío en el traumatismo craneoencefálico (Johnson y Lee, 1992) o debido a la

Cuadro 20-16. Lesiones cerebrales traumáticas

Primarias	Secundarias
Lesión neuronal <ul style="list-style-type: none"> • Lesión axonal difusa • Contusión cortical • Contusión subcortical • Lesión de tallo 	Edema Hernias Émbolo arterial Infarto limítrofe Lesión hipóxico-isquémica
Lesión hemorrágica <ul style="list-style-type: none"> • Hematoma epidural • Hematoma subdural • Hemorragia subaracnoidea • Hemorragia intraparenquimatoso 	
Lesión vascular <ul style="list-style-type: none"> • Disección • Laceración • Oclusión 	

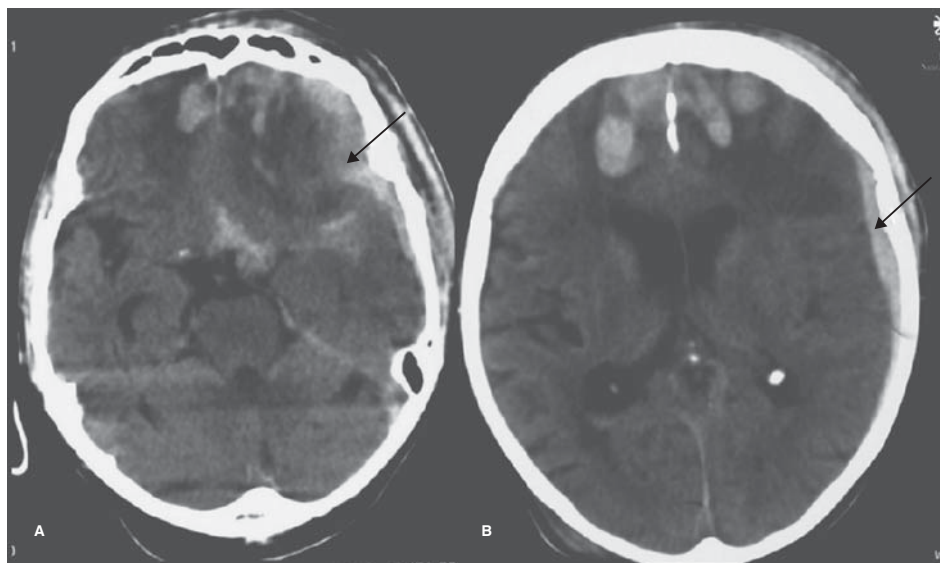


Figura 20-33. Traumatismo craneoencefálico. TC que muestra áreas de alta densidad en los lóbulos frontales y el lóbulo temporal izquierdo por contusiones. Pequeña colección hemática subdural frontal izquierda (flecha). Tumefacción de tejidos blandos subgaleales.

confluencia de contusiones tienen efecto de masa que es proporcional a su tamaño y evolucionan a la resolución de su contenido hemático al igual que otras hemorragias. A diferencia de las contusiones estas lesiones tienen un contorno bien definido y un contenido relativamente homogéneo correspondiente al contenido hemorrágico.

Lesiones secundarias

Edema cerebral

Es el resultado de hiperemia y edema cerebral en sí, con aumento del líquido intracelular y extracelular, se relaciona con la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo.

Es una lesión de mal pronóstico y con alta mortalidad cuando ocurre de manera generalizada. Puede acompañar de manera focal o difusa a las contusiones, los hematomas intraparenquimatosos y a los infartos postraumáticos, también es un hallazgo frecuente en asociación a colecciones hemáticas extraaxiales, especialmente el hematoma subdural agudo. Se manifiesta en las imágenes como una disminución en los espacios que contienen líquido cefalorraquídeo, esto es, los surcos corticales, el espacio subaracnoideo a nivel de las cisternas y el sistema ventricular. La obliteración de las cisternas basales y del tercer ventrículo han sido considerados indicadores de mal pronóstico y alta mortalidad en los pacientes con traumatismo craneoencefálico

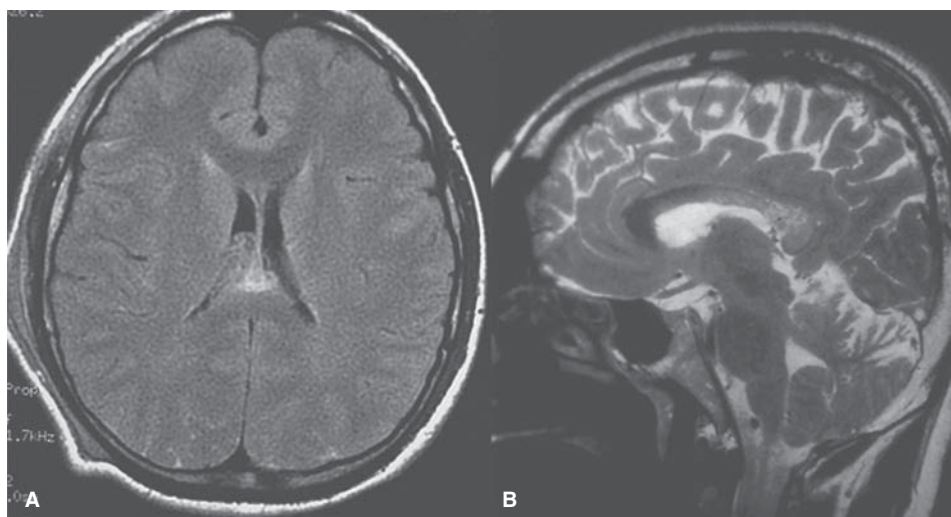


Figura 20-34. Lesión axonal traumática. **A)** RM axial FLAIR y RM sagital eco de espín con información T2. Alta señal en el esplenio del cuerpo calloso por lesión traumática.

(Toutant SM *et al.*, 1984) (Colquhoun y Rawlinson, 1989) (Hardman y Manoukian, 2002). Además, puede cursar con hipodensidad generalizada del parénquima cerebral afectado. Este cambio explica los signos de hiperdensidad relativa de los núcleos grises de la base y del tentorio o signo "reverso", y también la falsa impresión de hemorragia subaracnoidea por hiperdensidad relativa de las cisternas. No obstante en los niños inicialmente el edema puede cursar con hiperdensidad del parénquima nervioso lo cual se ha explicado por el aumento del flujo sanguíneo intracerebral (Zimmerman RA *et al.*, 1978). El edema cerebral evoluciona con el tiempo y su máxima expresión ocurre entre 24 y 48 h.

Lesiones vasculares

Las lesiones vasculares pueden deberse a lesiones intracraneales o extracraneales cuyo mecanismo de acción comprometa el curso de una estructura vascular. Por ejemplo las fracturas que comprometen la base del cráneo, el hueso esfenoides y el conducto carotídeo o lesiones penetrantes por arma cortopunzante en el cuello. Pueden presentarse oclusiones vasculares, disecciones vasculares con oclusión y formación de pseudoaneurismas, fístulas durales, fístulas carotidocavernosas. Para su confirmación se prefiere la realización de una angiografía, y es importante también el manejo endovascular que se puede llevar a cabo en estas lesiones (Larsen, 2002).

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO MENOR

Los estudios de imágenes en pacientes con traumatismo craneoencefálico menor, quienes inicialmente presentan una evaluación con la escala de coma de Glasgow de 15, pero que han tenido pérdida de la conciencia, amnesia, cambios neurológicos leves o sutiles, como trastornos del aprendizaje o lesiones detectadas en pruebas neuropsicológicas, pueden demostrar ciertos hallazgos. Éstos se evidencian como pequeñas colecciones hemáticas o también alteraciones focales de la sustancia blanca que representan lesión axonal menor y que se presentan como pequeñas áreas hiperintensas subcorticales en estudios de RM con información T2 (González y Bermúdez, 1993; Eng y Chanmugam, 2003).

TUMORES

El papel de las imágenes diagnósticas hoy día incluye el diagnóstico y caracterización de las neoplasias, diferenciando un tumor de otras lesiones pseudotumorales, principalmente inflamatorias (abscesos, masas por EM), con una aproximación al origen y grado de los tumores, su localización y extensión, la orientación para la toma de las muestras para estudios histopatológicos y la respuesta al tratamiento. Ningún método por sí mismo es absolutamente preciso en este ejercicio diagnóstico y hoy día el uso de varias modalidades de diagnóstico complementarias entre sí, permite una mejor aproximación al diag-

nóstico no invasivo de estas lesiones (Al-Okaili, Krezja *et al.*, 2007). Hay que tener presente que dentro de una misma neoplasia se pueden encontrar varios grados de un mismo tumor y que el grado histopatológico del tumor se puede modificar con el tiempo.

La RM con medio de contraste, el gadolinio, es la modalidad diagnóstica de elección para la detección y caracterización inicial de los tumores. El empleo de TC con medio de contraste se reserva para aquellos pacientes en quienes existen contraindicaciones para la realización de la RM o cuando específicamente se quieren buscar calcificaciones características de algunos tumores como el oligodendroglioma.

El realce de una lesión con el medio de contraste indica que hay ruptura de la barrera hematoencefálica con acumulo del medio de contraste, que es paramagnético en el espacio intersticial. Este hallazgo no sólo es útil en la caracterización de las lesiones tumorales, sino en la detección de las mismas, especialmente en la búsqueda de metástasis al SNC. Las lesiones metastásicas pequeñas corticales o subcorticales, o las metástasis a las leptomeninges, características de las leucemias y los linfomas, pueden pasar desapercibidas en las imágenes de RM sin contraste (Atlas y Lavi, 1997). La práctica de otras imágenes avanzadas de RM es útil en la caracterización y diferenciación de las neoplasias.

La técnica de difusión por RM y mapa de ADC (coeficiente de difusión aparente) ayuda en la determinación del grado tumoral en las neoplasias gliales, pues las de alto grado presentan altos valores de difusión y restricción en el mapa de ADC debido a su alta celularidad que implica menor espacio extracelular y, por tanto, restricción a la difusión. También esto ocurre en los linfomas y en los meningiomas de mayor grado. La imagen DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) o tractografía que permite la visualización de los tractos de sustancia blanca en el cerebro se ha empleado para diferenciar si una neoplasia desplaza o invade los tractos adyacentes al tumor.

La espectroscopia, técnica de RM que muestra el contenido de metabolitos en un tejido, es un complemento útil a la RM para caracterizar los tumores cerebrales, la cual no reemplaza la biopsia y es un método de gran utilidad para trabajos de investigación. Se ha demostrado su utilidad en la diferenciación de los tumores de alto comparados con los de bajo grado, encontrándose en los primeros, altos valores de colina y de la relación colina/creatina, colina/*N*-acetil aspartato. Por otra parte, en la diferenciación de una neoplasia primaria comparada con una metástasis, se encuentran valores alterados de los metabolitos en el edema vasogénico que rodea los tumores gliales primarios, donde existe infiltración celular tumoral además del edema. En las metástasis, este edema no es infiltrativo, y por tanto, no hay alteración de los metabolitos en este edema. Sus valores de agudeza diagnóstica, sensibilidad y especificidad son moderados en la diferenciación del tumor residual comparado con cambios posradiación encontrándose en el primero altos valores de colina y colina/creatina comparados con valores altos de lactato o ausencia de metabolitos en los cambios posradiación (figura 20-35).

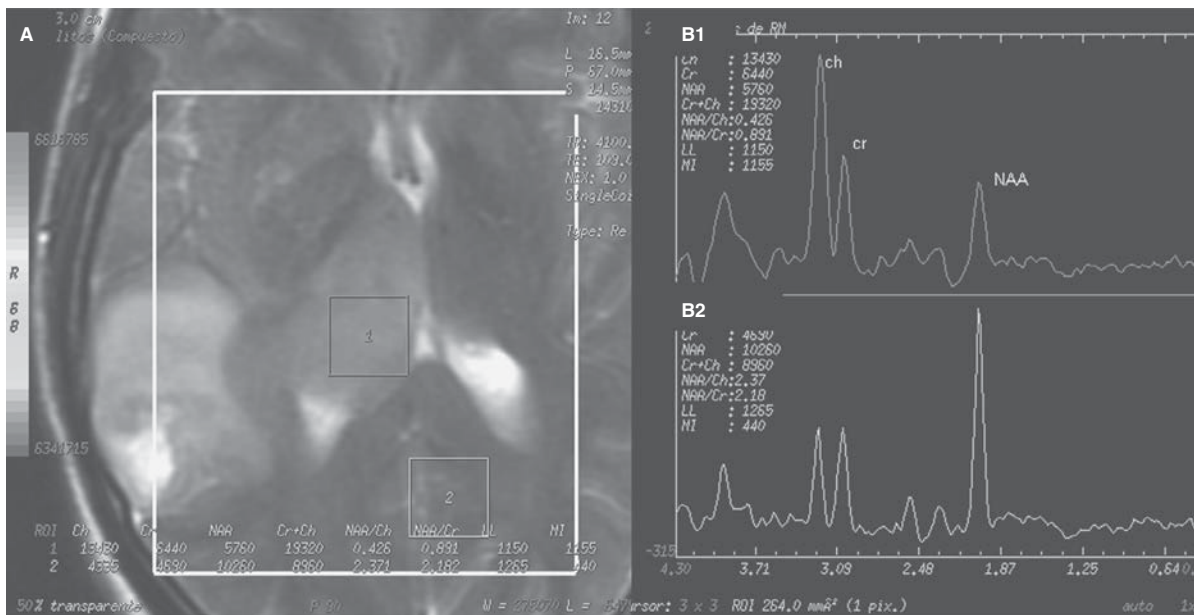


Figura 20-35. Glioblastoma multiforme. Espectroscopia. **A)** Lesión expansiva con compromiso del tálamo y la región temporal derecha. La espectroscopia en el sitio del tumor (**B1**) muestra aumento del pico de colina, aumento de la relación colina-creatina y disminución del pico de N-acetil aspartato. Para comparación la medición de metabolitos normales en el cerebro (**B2**).

La técnica de perfusión con RM refleja la angiogénesis tumoral y la permeabilidad capilar, por ende, es posible encontrar, altos valores de perfusión cerebral en los tumores de alto grado en comparación con los tumores de bajo grado y otras lesiones no neoplásicas, como las desmielinizantes y los abscesos. Sin embargo, existen excepciones como los tumores gliales no fibrilares de bajo grado o mediano grado, como el oligodendroglioma, que también reflejan altos valores de perfusión cerebral. En los meningiomas se ha empleado para diferenciar la vascularización arterial o pial del tumor de la dura, la cual es embolizable. En las zonas de vascularización pial se encuentran generalmente altos valores de perfusión que persisten por mayor tiempo.

La clasificación de los tumores es histopatológica, siendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la más comúnmente utilizada. Es posible también agrupar los tumores en supratentoriales e infratentoriales para facilitar su diagnóstico, pues hay lesiones característicamente infratentoriales como el meduloblastoma y otros típicamente supratentoriales, como el glioblastoma multiforme. Los tumores primarios por ser gliales en su mayoría, tienden a localizarse en la sustancia blanca. Hay algunos que de forma característica se localizan en la corteza, como el tumor disembrionárico primitivo, el ganglioglioma, algunos oligodendrogliomas y el xantastrocitoma. Estas lesiones corticales de bajo grado pueden ser sustrato de síndromes convulsivos crónicos. El rango de edad, es otro punto útil en la diferenciación de las neoplasias primarias y secundarias. Por ejemplo el tumor neuroectodérmico primitivo se presenta en niños, los gliomas de grado intermedio y alto, se

presentan en adultos, y las metástasis suelen presentarse en adultos mayores.

La caracterización por imagen entre lesiones intraaxiales y extraaxiales es de gran utilidad para el diagnóstico. Los tumores intraaxiales se originan en las estructuras intracerebrales. Los más comunes son: gliomas (astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, papiloma de los plexos coroideos), metástasis, tumores neuroectodérmicos primitivos y linfomas. Los tumores extraaxiales se originan dentro del cráneo pero fuera del cerebro (meninges, bóveda craneal). Los más comunes son: meningioma, schwannoma, metástasis, epidermoides, cordomas y paraganglioma yugular. En el cuadro 20-17 se resumen las diferencias por imagen más importantes entre tumores extraaxiales e intraaxiales.

El comportamiento de las neoplasias con el medio de contraste significa que hay ruptura de la barrera hematoencefálica, se relaciona con la angiogénesis y aumento de la permeabilidad capilar. En los tumores gliales intraaxiales se relaciona con el grado del tumor; a menor grado tienen menos realce con el contraste y a mayor grado mayor realce. En los tumores gliales de alto grado astrocitoma tipo III y IV (glioblastoma multiforme) puede existir necrosis asociada, que se puede manifestar como realce periférico anular con áreas sin realce central correspondientes a las zonas de necrosis. En general se asume que la zona que realza con el contraste corresponde al tumor, mientras que las áreas de edema adyacentes no realzan. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los gliomas, especialmente de alto grado, el edema perilesional vasogénico puede ser infiltrativo, es decir, contiene células tumorales.

Cuadro 20-17. Diferencias entre tumores extraaxiales e intraaxiales

Característica	T. intraaxiales	T. extraaxiales
Continuidad con el hueso o la hoz	No	Sí
Cambios óseos	No	Sí
Surcos y cisternas	Borradas	A veces agrandadas
Desplazamiento de la unión corticomedular	No	Sí
Unión corticomedular	Alterada	Preservada
Suplencia vascular	Pial o meníngea	Dural
Realce con el contraste de la lesión	Variable	Homogéneo, intenso
Realce con el contraste de la meninge adyacente	No	Sí, "cola dural"

El edema que se asocia a las lesiones también se relaciona con el grado del tumor. Los tumores primarios de bajo grado presentan poco o ningún edema. Las metástasis y los tumores de alto grado se asocian a gran edema.

CLASIFICACIÓN

En el cuadro 20-18 se presenta una clasificación de los tumores del sistema nervioso.

APARIENCIA EN LAS IMÁGENES DE LOS TUMORES DE ACUERDO A SU NATURALEZA HISTOPATOLÓGICA

A continuación se describen algunas de las características más comunes de las neoplasias intracraneales según su imagenología, permitiendo así una adecuada aproximación diagnóstica. La mayoría de las lesiones, no sólo los tumores, se visualizan por el aumento en su contenido de agua. Esto les da la apariencia de lesiones de baja densidad en TC, y de baja señal en secuencias T1 y de alta señal en secuencias T2 en la RM. Algunas lesiones con mayor celularidad pueden tener una baja señal en secuencias con información T2 como algunos linfomas, meningiomas y schwannomas en el ángulo pontocerebeloso. Si contienen calcificaciones, como los oligodendrogliomas, éstas pueden ser aparentes como áreas puntiformes muy densas en la TC y con ausencia de señal en la RM (las calcificaciones son más fácilmente detectables en la TC que en la RM) (figura 20-36). La grasa dentro de un tumor se presenta como un área de alta señal en imágenes con información T1 y T2 y orienta hacia el diagnóstico de tumores como lipoma, epidermoide, o teratoma. La melanina (de alta señal en T1 y usualmente baja señal en T2) es la señal que puede caracterizar una metástasis de un melanoma.

Una masa con sangrado debe plantear el diagnóstico diferencial entre un tumor con hemorragia comparado con otras causas no neoplásicas de sangrado. Características como una apariencia heterogénea del sangrado, un mayor edema alrededor del sangrado, áreas sin sangre o sin realce con el medio de contraste, la resolución relativamente

tardía del sangrado, y un anillo incompleto de hemosiderina, orientan hacia una etiología neoplásica. Pocos tumores primarios tienden a sangrar como el glioblastoma multiforme, los astrocitomas anaplásicos, el ependimoma, el oligodendroglioma, o los tumores de la hipófisis. Algunas metástasis como las de coriocarcinoma, melanoma, carcinoma broncogénico, y carcinoma renal podrían presentarse como lesiones hemorrágicas (Atlas y Lavi, 1997; Osborn A, 1994).

Tumores astrocíticos o astrocitomas

Son tumores infiltrantes en su mayoría; su caracterización y clasificación según Kernohan, se presenta en el cuadro 20-19.

Otra manera de agrupar estos tumores es en difusos o circunscritos. En la primera categoría se encuentran el astrocitoma pilocítico, el xantoastrocitoma pleomórfico, y el astrocitoma subependimario de células gigantes. En la mayor parte de los casos, la presentación es difusa, apoyando así el diagnóstico de tumores como el astrocitoma difuso, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme.

El diagnóstico definitivo de los diferentes tipos de astrocitomas se establece por medio del estudio histopatológico. La biopsia debe ser orientada hacia el sitio que en las imágenes luce como de mayor grado, ya que pueden coexistir en la misma lesión diferentes grados del astrocitoma. Las variantes de los astrocitomas son: multicéntrico, gliomatosis *cerebri*, astrocitoma pilocítico juvenil, fibrilar, astrocitoma subependimario de células gigantes y xantoastrocitoma pleomórfico.

Astrocitoma pilocítico

Clasificado como grado I (clasificación de la OMS) es un tumor benigno de buen pronóstico que se presenta en niños y adultos jóvenes a menudo localizado en los hemisferios cerebelosos tiene frecuentemente apariencia quística con zonas de realce focal periférico con el material de contraste en anillo o como un nódulo mural y poco edema. Otra forma de presentación es la de lesión bien definida, sólida, con realce homogéneo con el medio de contraste. Una variedad de esta lesión es el glioma hipotalamoquiasmático más frecuente en los niños con compromiso de toda la vía óptica, sólido, con poco edema

Cuadro 20-18. Clasificación de los tumores del sistema nervioso, de acuerdo a la OMS

- 1) Tumores neuroepiteliales
 - a) Tumores gliales
 - i) Tumores astrocíticos
 - (1) Astrocitoma pilocítico
 - (2) Astrocitoma difuso (incluso el fibrilar, protoplasmático y gemistocítico)
 - (3) Astrocitoma anaplásico
 - (4) Glioblastoma (incluso el de células gigantes y gliosarcoma)
 - (5) Xantastrocitoma pleomórfico
 - (6) Astrocitoma subependimario de células gigantes
 - ii) Tumores oligodendrogiales
 - (1) Oligodendroglioma
 - (2) Oligodendroglioma anaplásico
 - iii) Gliomas mixtos
 - (1) Oligoastrocitoma
 - (2) Oligoastrocitoma anaplásico
 - iv) Tumores ependimarios
 - (1) Ependimoma mixopapilar
 - (2) Subependimoma
 - (3) Ependimoma (celular, papilar, de células claras y tanicítico)
 - (4) Ependimoma anaplásico
 - v) Tumores neuroepiteliales de origen incierto
 - (1) Astroblastoma
 - (2) Glioma coroide del tercer ventrículo
 - (3) Gliomatosis *cerebri*
 - b) Tumores neuronales y mixtos neurogliales (con algunos componentes gliales)
 - i) Gangliocitoma
 - ii) Ganglioglioma
 - iii) Astrocitoma y ganglioglioma desmoplásico infantil
 - iv) Tumor neuroepitelial disembrionoplásico
 - v) Neurocitoma central
 - vi) Liponeurocitoma cerebeloso
 - vii) Paraganglioma
 - c) Tumores no gliales
 - i) Tumores embrionarios
 - (1) Ependimoblastoma
 - (2) Meduloblastoma
 - (3) Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (TNEPS)
 - ii) Tumores del plexo coroideo
 - (1) Papiloma del plexo coroideo
 - (2) Carcinoma del plexo coroideo
 - iii) Tumores del parénquima pineal
 - (1) Pineoblastoma
 - (2) Pinealocitoma
 - (3) Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia
- 2) Tumores meníngeos
 - a) Meningioma
 - b) Hemangiopericitoma
 - c) Lesión melanocítica
- 3) Tumores de células germinales
 - a) Germinoma
 - b) Carcinoma embrionario
 - c) Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)
 - d) Coriocarcinoma
 - e) Teratoma
 - f) Tumor mixto de células germinales
- 4) Tumores de la región selar
 - a) Adenoma de la hipófisis
 - b) Carcinoma de la hipófisis
 - c) Craneofaringioma
- 5) Tumores de histogénesis incierta
 - a) Hemangioblastoma capilar
- 6) Linfoma primario del SNC
- 7) Tumores de los nervios periféricos que afectan el SNC
 - a) Schwannoma
- 8) Tumores metastásicos

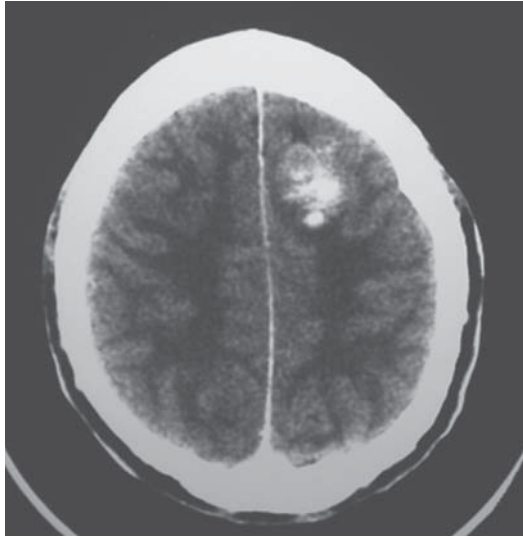


Figura 20-36. Oligodendroglioma. TC de lesión expansiva intraaxial frontal izquierda con zonas de alta densidad por calcificación en su interior.

y realce variable con el medio de contraste. Este último es un tumor frecuente en pacientes con neurofibromatosis. Puede ser la forma histopatológica de los tumores del tallo encefálico en los niños (Koeller y Rushing, 2004).

Astrocitomas (difuso, astrocitoma benigno o de bajo grado, grado II de la OMS)

En los adultos ocurren en los hemisferios cerebrales, en los niños en el tallo encefálico. Son lesiones que carecen de cápsula pero son bien circunscritos, pueden comprometer tanto la sustancia blanca como la corteza y su realce con el medio de contraste es leve o ninguno. Pueden presentar calcificación. En la evolución con el tiempo pueden diferenciarse hacia las formas malignas de astrocitoma, anaplásico o glioblastoma.

Astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS)

Son las lesiones neoplásicas astrocíticas "intermedias", se localizan en los hemisferios cerebrales con predilección

por el lóbulo frontal y el temporal. Lucen como lesiones sólidas o heterogéneas con contornos no muy bien definidos y grados variables de realce con el medio de contraste. Presentan edema vasogénico "digitiforme".

Glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS)

Es el tumor primario maligno más común en los adultos. Son masas irregulares, que realzan con el material de contraste, con marcado edema vasogénico; pueden estar acompañadas de hemorragia y necrosis, dando la apariencia de realce periférico anular con zonas centrales sin realce; puede invadir la pía, la aracnoides o la dura. Las calcificaciones son poco frecuentes, a menos que coexistan con un glioma de bajo grado, radiación previa o quimioterapia. Algunas veces invaden el hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso (gliomas en alas de mariposa) (figura 20-37) (Atlas y Lavi, 1997) (Osborn A, 1994).

Xantastrocitoma pleomórfico (grado II de la OMS)

Este tumor se incluyó como nuevo en la clasificación de la OMS de 1993. Está compuesto por células pleomórficas y lipidizadas que expresan la proteína ácida fibrilar glial (GFAP, del inglés *glial fibrillary acidic protein*). Se presenta en adultos jóvenes con epilepsia crónica. Su característica de imagen es la de una lesión circunscrita superficial, un quiste asociado a un nódulo, frecuente en el lóbulo temporal.

Astrocitoma subependimario de células gigantes (grado I de la OMS)

Se presenta exclusivamente en pacientes con esclerosis tuberosa. Su nombre define su localización subependimaria y la característica histológica de células gigantes. Se presentan como nódulos subependimarios con localización típica en el foramen de Monro, pueden mostrar calcificaciones y su realce es intenso y heterogéneo. La historia clínica y la asociación con otras lesiones típicas de la esclerosis tuberosa, como tubers corticales y nódulos subependimarios, hacen el diagnóstico, la diferenciación con estos últimos se hace por el realce con el medio de contraste y el mayor tamaño de los astrocitomas, aunque no son criterios absolutos.

Cuadro 20-19. Clasificación y características de los astrocitomas

	Glioblastoma	Astrocitoma bajo grado	Astrocitoma anaplásico
Edad	Jóvenes	Edad media	> 50
Grado de malignidad	Bajo	Alto	Alto
Histología	Baja malignidad	Maligno	Agresivo
Multifocalidad	No	Ocasional	Ocasional
Realce	Usualmente no	Moderado	Realza
Edema	Poco o nulo	Abundante	Abundante
Calcificación	Puede presentar	Rara vez	Rara vez
Hemorragia	No	Moderada	Moderada
Necrosis	No	No	Frecuente

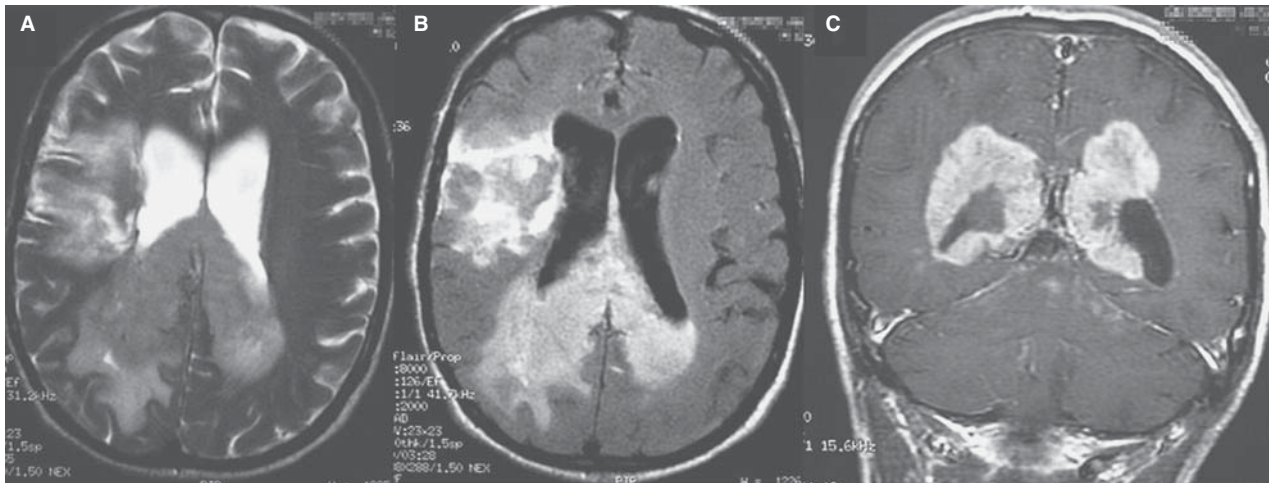


Figura 20-37. Glioblastoma multiforme. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM FLAIR. **C)** RM eco de espín con información T1 y gadolinio. Lesiones expansivas con realce con el medio de contraste en el lóbulo frontal y en la sustancia blanca parietooccipital, compromiso del esplenio del cuerpo calloso.

Gliomatosis cerebri (grado III de la OMS)

Se refiere a una neoplasia glial completamente difusa e infiltrante y de gran tamaño que puede localizarse en los hemisferios cerebrales, en el cerebelo o en la médula espinal preservando los límites normales. Asimismo se puede comprometer el cuerpo calloso, el fórnix y la vía óptica. Generalmente no realzan con el medio de contraste a excepción de pequeños focos. Es controversial si se trata de una forma de astrocitoma difuso o un glioblastoma multiforme, incluso en la clasificación de la OMS aparece como tumor glial de origen incierto. Su pronóstico es reservado con bajos niveles de supervivencia a 12 meses.

Oligodendroglioma (grados II y III de la OMS)

Es una forma de glioma de crecimiento lento que por lo general se presenta como una gran masa en pacientes con convulsiones, lo cual refleja el compromiso de la corteza cerebral. La mayor incidencia se presenta entre los decenios quinto y sexto de la vida. Tiene una forma de mayor grado, III de la OMS, el oligodendroglioma anaplásico, y con menos frecuencia presenta componente astrocítico asociado a los oligodendrocitos, como un tumor mixto denominado oligoastrocitoma, con apariencia similar a los astrocitomas difusos. Son lesiones intraaxiales corticosubcorticales bien delimitadas a excepción de los de alto grado, con componentes mixtos, dados por sus calcificaciones, pequeños componentes y algunos focos de hemorragia, hipodensas en la TC de cerebro. Noventa por ciento de estas lesiones están acompañadas de calcificaciones, se localizan con mayor frecuencia en la superficie de los hemisferios cerebrales, más a menudo, en los lóbulos frontales y temporales y su realce con el medio de contraste es variable, mayor en los de tipo anaplásico. Estas características se reflejan en la RM con apariencia heterogénea (figura 20-38). Las formas intraventriculares y la diseminación leptomeningea de las lesiones rara

vez ocurre. El comportamiento en estudios de difusión refleja el grado del tumor, encontrándose restricción en la difusión en los de mayor grado. Se sugiere también en estudios de TEP con FDG (fluorodesoxiglucosa). Las áreas de mayor metabolismo de las lesiones, corresponden a las de mayor grado (Koeller y Rushing, 2005).

Tumores endimarios

En este tipo se agrupan los tumores gliales originados en células endimarias: el endimoma mixopapilar (grado I de la OMS), casi exclusivamente localizado en el cono medular, el subendimoma (grado I de la OMS), el endimoma (grado II de la OMS), y la forma maligna, el endimoma anaplásico (grado III de la OMS).

El endimoma es un tumor de crecimiento lento, localizado cerca o en el interior del sistema ventricular. En 70% de los casos, ocurren en el IV ventrículo, que es el lugar más frecuente de presentación en los niños; y en 30% de los pacientes en los ventrículos laterales, la localización más común en los adultos. Cuando ocurren en el IV ventrículo, su expansión a través del foramen de Lushka a la cisterna del ángulo pontocerebeloso y a la cisterna magna es característica y ayuda en el diagnóstico diferencial con el endimoma anaplásico. Por su localización a menudo se asocian a hidrocefalia. Estos tumores presentan calcificaciones, pequeñas zonas hemorrágicas y áreas quísticas. Los subendimomas son más raros, se localizan adyacentes o dentro del IV ventrículo o los cuernos frontales de los ventrículos laterales. No presentan realce con el medio de contraste.

Tumores del plexo coroideo

En este grupo se encuentran el papiloma y el carcinoma del plexo coroideo. El papiloma es un tumor raro que nace del epitelio del plexo coroideo. Su pico de inciden-

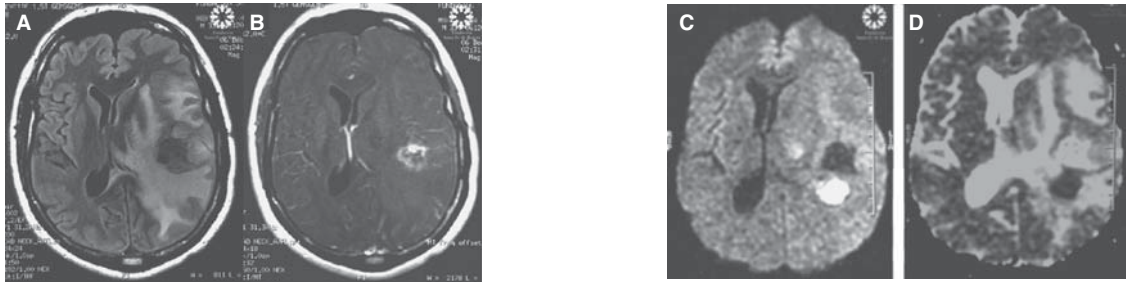


Figura 20-38. Oligodendroglioma grado III RM. **A)** Secuencia FLAIR. **B)** Secuencia eco de espín T1 con gadolinio. Realce de la lesión. **C)** Secuencia de difusión. **D)** Mapa de ADC, la lesión es hiperintensa en la secuencia de difusión y de baja señal en el mapa de ADC indicando que es una neoplasia de alto grado.

cia ocurre a la edad de cinco años. A diferencia de los ependimomas, estos tumores típicamente se localizan en los trígonos de los ventrículos laterales en los niños y en el IV ventrículo en los adultos. Pueden hacer metástasis en gota a la médula espinal. Se visualizan como masas intraventriculares con dilatación del sistema ventricular (hidrocefalia) por sobreproducción de LCR y presentan intenso realce con el material de contraste mostrando calcificaciones. Su contraparte maligna, el carcinoma de los plexos coroideos se distingue por imágenes del primero, por su mayor realce con el medio de contraste y por la tendencia a invadir el parénquima cerebral adyacente.

Tumores neuronales y neurogliales mixtos

En este grupo se encuentran el gangliocitoma, ganglioglioma, neurocitoma central y el paraganglioma cuya localización puede ser extracraneal (tumor del cuerpo carotídeo o de la base del cráneo, paraganglioma o *glomus* yugular y yugulotimpánico).

Gangliogliomas (grado II de la OMS) y gangliocitomas (grado I de la OMS)

Son tumores neuroepiteliales bien diferenciados compuestos por células ganglionales neoplásicas, maduras, solas o en combinación con células gliales. Ocasionalmente con diferenciación maligna. En la infancia el gangliocitoma displásico del cerebelo caracteriza la enfermedad de Lhermitte-Duclos. Los gangliogliomas son lesiones asociadas con epilepsia en niños y adultos jóvenes. Se pueden localizar en cualquier sitio, aunque de preferencia en los lóbulos temporales. Son bien circunscritos, sólidos pueden presentar porciones quísticas y por lo común realzan con el medio de contraste. Los gangliocitomas son la contraparte más benigna y pueden ser indistinguibles por la imagen, que también semeja a menudo áreas de displasia cortical.

Tumor neuroepitelial disembrionárico (grado I de la OMS)

También es conocido como DNT (del inglés, *disembryoplastic neuroepithelial tumor*). Es una lesión bien circunscrita cortical benigna muy similar en las imágenes a un

tumor astrocítico de bajo grado, su diferenciación histopatológica se da por el contenido de elementos glioneurales específicos. Frecuentemente localizada en el lóbulo temporal. Al igual que otros tumores corticales es causa de epilepsia crónica en niños o adultos jóvenes.

Neurocitoma central (grado II de la OMS)

Son lesiones benignas compuestas por células redondeadas con diferenciación neuronal. Su localización típica "central" es en los ventrículos laterales en el septo pelúcido o foramen de Monro. Por lo general, son heterogéneos con áreas quísticas y eventualmente calcificaciones. Su realce con el medio de contraste también es heterogéneo.

Paragangliomas (grado I de la OMS)

Los paragangliomas son tumores benignos localizados en la cara y el cuello, y en localización ascendente pueden ser paragangliomas del cuerpo carotídeo o quemodectoma, paraganglioma o *glomus* vagal, y paraganglioma yugular o yugulotimpánico. Son lesiones neuroendocrinas, benignas, muy vasculares que explican su apariencia en las imágenes con realce intenso con el medio de contraste.

En las imágenes de RM de la base del cráneo el paraganglioma yugular y yugulotimpánico tienen apariencia típica en "sal y pimienta" por sus áreas puntiformes de ausencia de señal por flujo y algunas zonas puntiformes hemorrágicas. Está localizado en el foramen yugular que se observa aumentado de tamaño y con erosión ósea.

Tumores embrionarios

En esta categoría se incluyen el ependimoblastoma, el meduloblastoma y los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.

Meduloblastoma (grado IV de la OMS)

Es un tumor neuroectodérmico primitivo que nace de células primitivas en el techo neuroepitelial del IV ventrículo. Es el tumor maligno de la fosa posterior más común en niños. Su pico de incidencia se presenta entre los 2 y 8 años. Ocurre como una masa cerebelosa de la línea media, localizada en el vermis. Las localizaciones

laterales son menos frecuentes y se pueden presentar en niños mayores y adultos jóvenes. Por su alta celularidad tienen alta densidad en la TC y áreas de señal intermedia o baja en secuencias de RM con información T2. En 90% de los casos está acompañado de hidrocefalia. En la RM se visualizan como lesiones heterogéneas. Realzan intensa y homogéneamente con el material de contraste, 30% de las lesiones presentan metástasis a la médula (metástasis en gota) y se calcifican en 10% de los casos. En los adultos son más comunes las lesiones de tipo desmoplásico con contornos mal definidos, mayor componente quístico, realce meníngeo y frecuentemente localizados en los hemisferios cerebelosos (Koeller y Rushing, 2003).

Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial

Dentro de la categoría de tumor neuroectodérmico se agrupan: el meduloblastoma, el meduloepitelioma, el neuroblastoma, el spongioblastoma, el ependimoblastoma, el pineoblastoma y el retinoblastoma.

Con frecuencia también son denominados como PNET (por sus siglas en inglés, *primary neuroectodermico tumor*), o neuroblastoma cerebral, son tumores muy agresivos con metástasis tempranas y diseminación craneospinal. El 25% de estos tumores ocurre en niños menores de dos años. En el compartimiento supratentorial se presentan como lesiones grandes heterogéneas localizadas en los hemisferios cerebrales con áreas quísticas de sangrado y necrosis.

Tumores de la glándula pineal

Cuando una masa está localizada en la glándula pineal generalmente se asocia a sintomatología explicada por compresión del *tectum* adyacente, por ejemplo síndrome de Parinaud, o hidrocefalia. Las lesiones tumorales primarias que con más frecuencia la afectan son el tumor de células germinales, el pineoblastoma y el pinealocitoma. Los meningiomas y los gliomas secundariamente pueden comprometer la glándula pineal. Los tumores de células germinales son los tumores más frecuentes y pueden ser de tipo germinoma o teratoma, ambos sólidos, de baja señal en T2 por su alta celularidad, con realce prominente con el medio de contraste, los teratomas suelen ser heterogéneos por contener quistes. Ambos se presentan de manera predominante en hombres. Los pinealocitomas y pinealoblastomas corresponden a la forma relativamente benigna y agresiva de tumor originada en las mismas células de la glándula pineal. El pinealoblastoma es considerado un tumor neuroectodérmico y su asociación con retinoblastoma se denomina retinoblastoma trilateral. Tienden a diseminarse por la vía del LCR. Es importante mencionar que los quistes benignos de la glándula pineal son también un dato común de alta incidencia en la población general. Su distinción por imágenes de los tumores se hace por su apariencia quística con señal baja o intermedia en T1 y alta en T2 sin realce con el medio de contraste.

LESIONES EXTRAAXIALES

Meningioma (grados I y II de la OMS)

Es la neoplasia extraaxial intracraneal más frecuente. Es común en mujeres y rara en niños, en quienes se debe descartar una neurofibromatosis tipo II. Las características de lesión extraaxial, con base amplia de implantación en estructuras de la duramadre, ampliación del espacio dural o subaracnoideo adyacente, y el no estar rodeados por completo de parénquima cerebral en sus márgenes, son la clave para su diagnóstico por la imagen (Rosenbaum y Rosenbloom, 1984). En el cerebro tienen especial predilección por la hoz del cerebro manifestándose como lesiones de la línea media, en relación con el hueso esfenoideos adyacentes al tubérculo selar, a las alas mayores del esfenoideos, o en el plano esfenoidal, en el surco olfatorio, dependientes de la tienda del cerebelo con proyección hacia la fosa posterior o hacia el compartimiento supratentorial. También pueden localizarse intraventricularmente (Koeller y Sandberg, 2002).

Son lesiones sólidas cuya señal en la RM de acuerdo a su celularidad es similar o menor a la de la corteza cerebral. Presentan calcificaciones en su interior que son más fáciles de detectar en imágenes de TC. Por ser lesiones benignas y de crecimiento lento aun alcanzando grandes tamaños pueden presentar poco o ningún edema. Sin embargo, el edema asociado en el parénquima vecino se presenta en alrededor de 33% de los pacientes. Su realce con el medio de contraste es homogéneo e intenso y presentan de manera típica realce de la dura adyacente, denominado comúnmente como "cola dural" (Bourekas EC *et al.*, 1995) (figura 20-39).

Pueden presentarse con hiperostosis de la tabla ósea adyacente, cuando su manifestación es una lesión relativamente "plana" con hiperostosis se denomina meningioma "en placa". El compromiso tumoral del diploe por el meningioma corresponde a la variedad intradiploica, y es diferente de la anterior por su erosión ósea e invasión a diferencia de la esclerosis y aumento de grosor de la tabla ósea de la hiperostosis.

En la angiografía se caracteriza por mostrar una tinción capilar prolongada en la fase venosa. Su suplencia vascular está dada por ramas de la arteria carótida externa; sin embargo, algunos de estos tumores localizados en la base del cráneo pueden tener suplencia por ramas durales de la arteria carótida interna. Cerca de 15% de los meningiomas son de presentación atípica, con necrosis, lo que lleva a un realce heterogéneo con el material de contraste, hemorragia o la presencia de un componente quístico intratumoral o adyacente al mismo por atrapamiento de LCR. Algunas características atípicas son la localización intraaxial, la presentación con quistes que puede deberse a componentes mixomatosos, grasa por metaplasma lipomatosa o numerosas estructuras vasculares dentro de la lesión, que sugieren variedad angiomatosa.

Cuando se presenta como múltiples lesiones debe indagarse por neurofibromatosis II (NFII). Sin embargo, la meningiomatosis múltiple es una entidad patológica

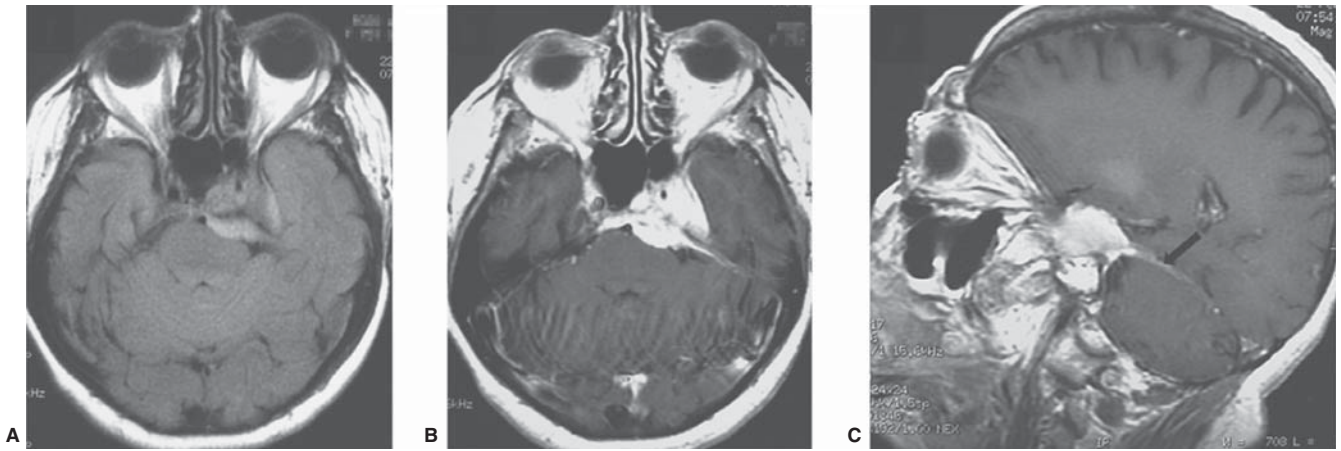


Figura 20-39. Meningioma petroclival izquierdo. **A)** RM FLAIR. **B)** RM axial eco de espín con gadolinio, RM sagital eco de espín con información T1 y gadolinio. Lesión extraaxial con compromiso del seno cavernoso y cisternas prepónticas derechas, realce intenso y homogéneo con medio de contraste y realce de la dura adyacente o cola dural (flecha) **(C)**.

que puede presentarse por sí misma no asociada a NF.

La difusión por RM muestra restricción en el mapa de ADC en los meningiomas con diferenciación maligna en comparación con los meningiomas típicos. La perfusión por RM muestra curvas de realce negativo persistentes en las zonas del meningioma irrigadas por vasos duros de la carótida externa en comparación con realce de rápida recuperación en aquellas zonas irrigadas por vasos piales (Cha, 2006).

Tumores de la región selar y supraselar

En esta localización anatómica se encuentran los adenomas de la glándula hipofisaria. De acuerdo a su tamaño los menores de 1 cm se clasifican como microadenomas. Su sintomatología por lo general es relacionada con trastornos hormonales asociados con un aumento de la prolactina, ACTH, entre otras. Los macroadenomas con menos frecuencia son productores de hormonas, el ejemplo más característico es el macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento que se manifiesta clínicamente como una acromegalia. La otra manifestación clínica de los macroadenomas, se debe a su compresión sobre el quiasma óptico, generando una hemianopsia bitemporal.

La RM con medio de contraste empleando secuencias dinámicas es el estudio de elección hoy día para la detección de los microadenomas. Su diferencia en el realce con la glándula normal se da en fases tempranas y por esto podrían ser únicamente visibles en una fase temprana del realce con el medio de contraste. Son lesiones redondeadas excéntricas en la glándula que realzan menos que la hipófisis normal. Por lo general, el infundíbulo o tallo hipofisario se desvía en el sentido opuesto del microadenoma.

Los macroadenomas mayores a 1 cm pueden tener extensión supraselar comprimiendo el quiasma óptico

también, pueden extenderse a los senos cavernosos. Son tumores que presentan hemorragia. Si ésta es un evento agudo asociada con panhipopituitarismo, se trata de una apoplejía hipofisaria, donde existe un evento isquémico de la glándula hipofisaria, puede presentarse en el posparto, contituyendo la enfermedad de Sheehan. Este evento isquémico se puede reflejar en las secuencias de difusión y mapa de ADC como un área de alta señal con restricción de la difusión.

El craneofaringioma es una lesión originada en restos de la bolsa de Rathke, tiene dos picos de presentación, en el primer y séptimo decenio de la vida. Son lesiones usualmente supraselares en las cuales su contenido proteínico y de colesterol, explican las áreas quísticas de alta intensidad de señal. Dentro de la lesión también se presentan a menudo calcificaciones.

Otras lesiones que pueden presentarse como masas en la región selar y supraselar y que deben considerarse en el diagnóstico diferencial en esta región anatómica son los meningiomas, aneurismas y fístulas carotidocavernosas.

Tumores de la vaina nerviosa

Dentro de éstos se agrupan los schwannomas, que provienen de las células de Schwann, y los neurofibromas, que se originan en los fibroblastos.

Los de localización intracraneal se relacionan con los pares craneales y el más común es el de la rama vestibular del VIII par, éste se localiza en la cisterna del ángulo pontocerebeloso, al igual que los dependientes de los pares craneales VII, VI o V (figura 20-40). El schwannoma del nervio vestibular se clasifica histopatológicamente como Antoni A en la que están lesiones más pequeñas homogéneas usualmente con baja señal en T2 y altos valores de difusión aparente. Los de mayor tamaño con componentes quísticos o necróticos se relacionan con el tipo Antoni B. Los de localización intracraneal no rela-

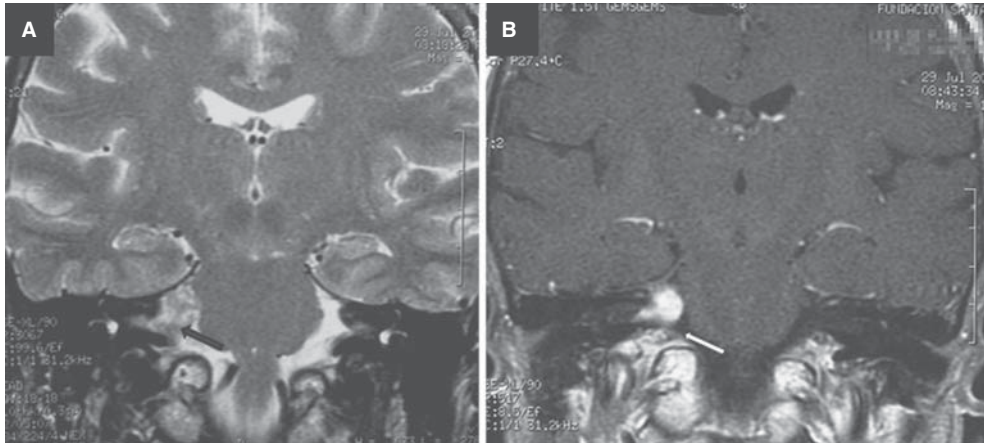


Figura 20-40. Neurinoma del nervio acústico en el conducto auditivo interno y cisterna del ángulo pontocerebeloso derecho. **A)** RM coronal eco de espín con información T2. **B)** Resonancia magnética eco de espín con información T1 con medio de contraste.

cionados con los nervios craneales son raros, nacen de células de Schwann que envuelven a nervios de la dura o de células de Schwann ectópicas.

En el diagnóstico diferencial de una lesión extraaxial se incluyen los schwannomas de los pares craneales VII, VIII, V, y VI, los meningiomas, metástasis, lipomas, tumores epidermoides, sarcoidosis y aneurismas (Bonneville F *et al.*, 2007).

LINFOMA

El linfoma primario del SNC es una lesión que ha aumentado su incidencia entre los tumores cerebrales, por lo general es del tipo no Hodgkin y tiene alta frecuencia en pacientes con SIDA y en aquellos que por su condición médica están inmunosuprimidos.

Tienen alta predilección por las regiones periventriculares y su localización más frecuente es en los núcleos grises de la base, pueden comprometer el cuerpo

calloso y la fosa posterior. El realce periventricular en un paciente inmunosuprimido puede ser la manifestación de un linfoma del SNC. Con menor frecuencia el linfoma primario compromete las envolturas meníngicas. El globo ocular y el vítreo pueden también presentar linfomas primarios. Por su alta celularidad son de baja señal en secuencias de RM con información T2 (Koeller KK *et al.*, 1997). Pueden presentarse como masas múltiples o únicas, homogéneas y bien delimitadas con realce en anillo; esta presentación ha aumentado su incidencia y es en especial frecuente en pacientes inmunosuprimidos. Por su alta celularidad es hipointenso en secuencias de RM con información T2, realza con el material de contraste (figura 20-41). En el caso de pacientes con SIDA siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial la infección por toxoplasmosis. El linfoma secundario ocurre en 15% de los pacientes con linfoma sistémico; en este caso la diseminación ocurre al espacio subaracnoideo a las envolturas meníngicas o eventualmente como masas adheridas o dependientes de la envoltura dural.

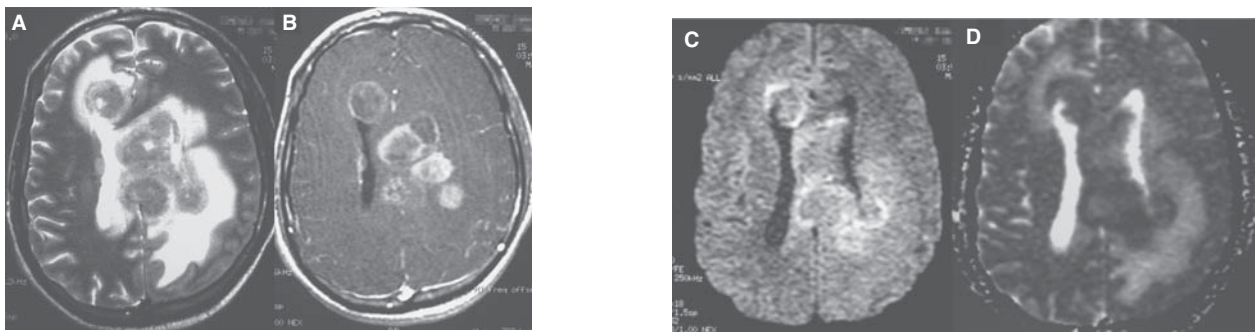


Figura 20-41. Linfoma del SNC en paciente con VIH. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM eco de espín con información T1 con gadolinio. **C)** Secuencia de difusión. **D)** Mapa de ADC. Lesión expansiva con compromiso del cuerpo calloso, núcleos grises de la base y región frontal subcortical izquierda. Nótese la baja señal en T2, realce con el medio de contraste, de alta señal en difusión con baja señal por restricción en el mapa de ADC.

HEMANGIOBLASTOMA

Clasificado de acuerdo a la OMS como un tumor de histopatología incierta. Su presentación por imágenes es bastante característica. Una lesión localizada en un hemisferio cerebeloso, quística, por lo general con un nódulo mural que realza con el medio de contraste en un adulto joven (figura 20-42). Angiográficamente este nódulo se ve muy vascular. Pueden ser múltiples, familiares y se asocian al síndrome de Von Hippel Lindau. Es menos frecuente su localización en la médula espinal con similar apariencia.

METÁSTASIS

Los tumores secundarios o metástasis representan 15% de las neoplasias cerebrales. Su localización más típica es en la unión córtico-subcortical, pero pueden tener cualquier ubicación, la corteza, la sustancia blanca, las envolturas meníngeas, y pueden ser únicas o múltiples. Las neoplasias primarias que más frecuentemente se relacionan con metástasis del SNC son el carcinoma broncogénico en 50%, el cáncer de seno en 20%, las neoplasias de colon y recto en 15%, y el melanoma en 10%. Generalmente son lesiones que están acompañadas de gran edema, realzan con el medio de contraste y pueden tener necrosis central (figura 20-43). Las metástasis hemorrágicas generalmente se originan en melanomas, neoplasias pulmonares, coriocarcinoma, carcinoma de tiroides y de riñón. En el diagnóstico diferencial de las metástasis únicas debe considerarse el glioblastoma multiforme y el absceso.

QUISTES

En este capítulo se incluyen las lesiones quísticas por el efecto de masa que ocasionan. Se hace referencia a los

quistes aracnoideos, el quiste coloide y los quistes neuroepiteliales (Van Tassel y Cure, 1995).

Quistes aracnoideos

No son verdaderas neoplasias. Nacen de duplicaciones de la membrana aracnoidea. La mayoría ocurren en la fosa craneal media o temporal. Otras áreas de localización son la cisterna supraselar, la fosa posterior, la cisterna de la lámina cuadrigémina y las convexidades cerebrales. Algunos son de etiología adquirida luego de un episodio traumático o de infecciones con aracnoiditis. Por lo común, son asintomáticos; sin embargo, cuando tienen gran tamaño pueden asociarse con síntomas por efecto de masa o con síndromes convulsivos.

Se caracterizan por ser masas extraaxiales, de bordes bien definidos, con intensidad similar a la del LCR, en algunas ocasiones puede haber sangrado en su interior, no tienen edema alrededor y no realzan con el material de contraste. No se calcifican y tampoco contienen grasa. De acuerdo con su larga evolución y efecto de "acomodación" pueden asociarse a aumento de tamaño de la fosa ósea que los contiene, por ejemplo la fosa media.

Quiste coloide

Es un quiste de rara ocurrencia que se localiza en la pared anterior del III ventrículo, contiene material mucoide denso, agua, grasa, células descamativas y algunas veces productos hemorrágicos. Con frecuencia obstruyen el foramen de Monro y por ello ocasionan una hidrocefalia obstructiva. Su densidad en la TC o su comportamiento magnético por RM varía según el contenido proteínico del quiste. Se caracterizan por ser de alta densidad en la tomografía computarizada, de alta señal en secuencias de RM con información T1 y con señal variable en secuencias con información T2 (figura 20-44).

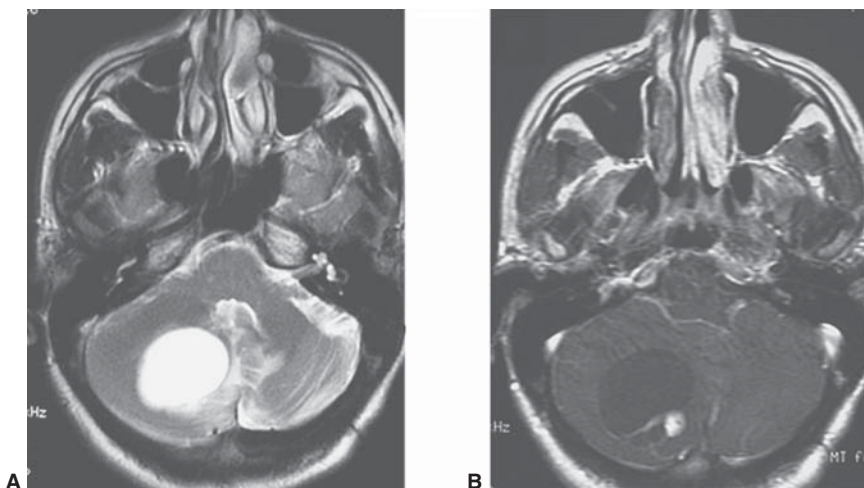


Figura 20-42. Hemangioblastoma cerebeloso. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM eco de espín con información T1 y gadolinio. Lesión expansiva intraaxial en el hemisferio cerebeloso, quística con nódulo mural que realza con el medio de contraste.

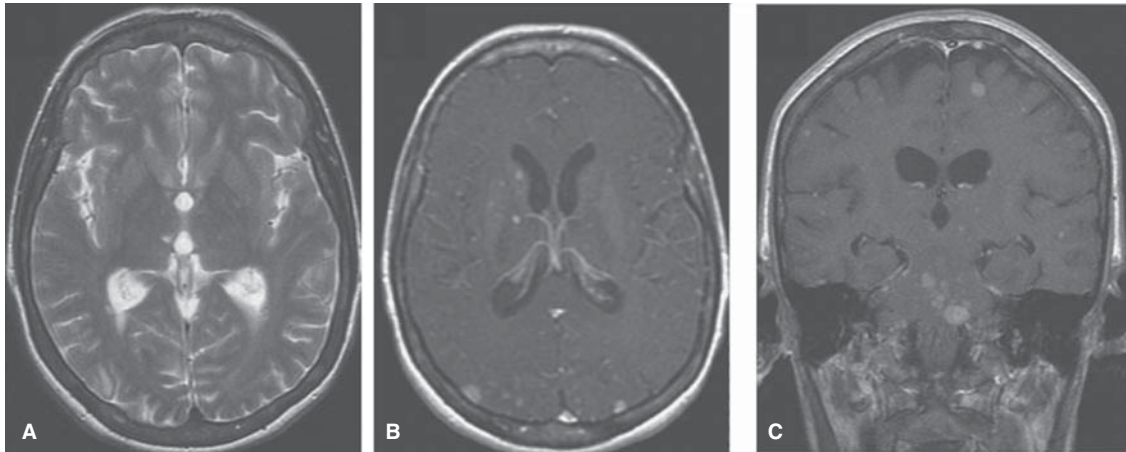


Figura 20-43. Metástasis de carcinoma de mama. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM axial eco de espín con información T1 con gadolinio. **C)** RM coronal eco de espín con información T1 y gadolinio. Múltiples lesiones nodulares especialmente visibles por su realce con el medio de contraste, localizadas en corteza, unión cortico-medular, núcleos grises de la base, tallo encefálico.

Quiste neuroepitelial

Son quistes de inclusión de pequeño tamaño, que se observan con mayor frecuencia en los plexos coroides. Pueden ocurrir a todo lo largo del neuroeje y ser intraparenquimatosos, intraventriculares, extraaxiales o intraóseos. Los quistes de los plexos coroides se localizan más a menudo en los ventrículos laterales (trígonos) y se pueden encontrar hasta en 50% de las necropsias. Por lo general, miden menos de 1 cm. Histopatológicamente los quistes de los plexos coroides pueden corresponder a xantogranulomas compuestos de células espumosas, linfocitos y macrófagos (Shuangshoti y Netsky, 1966).

SEGUIMIENTO DE LOS TUMORES

El problema clínico de la evaluación postratamiento de los tumores es un reto diagnóstico. En particular la distinción entre los cambios relacionados a radioterapia y la recidiva o residuo tumoral es difícil con las imágenes convencionales de TC y RM, ya que las dos condiciones pueden tener apariencia similar con imágenes de masa, realce con el medio de contraste y edema de apariencia vasogénico.

La espectroscopia por RM es útil para hacer esta distinción. En el caso de los cambios secundarios a radioterapia, el espectro usualmente muestra pocos metabolitos normales y podría visualizarse el pico de lactato relacionado a necrosis.

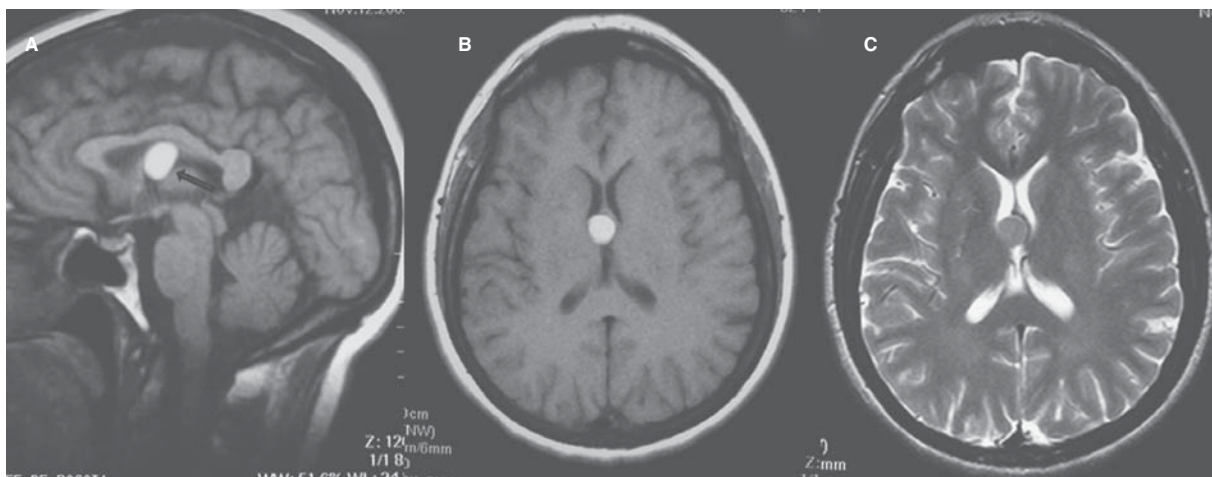


Figura 20-44. Quiste coloide del III ventrículo. **A)** RM sagital eco de espín con información T1. **B)** RM axial con información T1. **C)** RM axial eco de espín con información T2. Lesión redondeada bien definida dentro del tercer ventrículo. La señal es alta en T1 y baja en T2 por el contenido proteínico del quiste.

Las imágenes de TEP, TC con FDG son también de utilidad ya que las neoplasias de alto grado son hipermetabólicas mientras que los cambios relacionados a la radioterapia no. En algunos casos puede ser necesaria la evaluación histopatológica para hacer esta distinción.

INFECCIONES DEL SNC

Las infecciones intracraneales ocurren como resultado de la diseminación hematógena de focos remotos o de su extensión directa (p. ej., senos paranasales, hueso temporal, traumatismo) (Osborn A, 1994). El papel de las imágenes diagnósticas en la evaluación de la infección intracraneal es importante en la identificación de su localización (leptomeningea o parenquimatosa), así como en la extensión de la infección para determinar las posibles complicaciones y secuelas y el seguimiento del paciente durante su tratamiento. Los procesos infecciosos intracraneales en general se pueden clasificar según su localización en meningitis, ventriculitis, cerebritis, abscesos y empiema.

MENINGITIS Y VENTRICULITIS

La meningitis es la inflamación de las leptomeninges y del espacio subaracnoideo. Puede ser de origen bacteriano, viral, micótico, parasitario, tumoral o granulomatoso. Las meningitis bacterianas en el adulto ocurren por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *H. influenzae*; en los niños es más seguido por gramnegativos como *E. coli*. Las denominadas meningitis asépticas por lo regular son causadas por enterovirus.

El diagnóstico es clínico y en la mayor parte de los casos las imágenes diagnósticas (TC y RM) no revelan anomalías. Los datos por imágenes son muy sutiles e incluyen el realce con el material de contraste de las leptomeninges y las áreas parenquimatosas de baja densidad que pueden o no realzar con la administración del medio de contraste. Patológicamente estas áreas de baja densidad corresponden a zonas de infarto y necrosis por vasculitis. Rara vez representan cerebritis. En estudios de RM el realce con el medio de contraste de las meninges puede encontrarse sólo en 50 a 75% de los casos (Kanamalla US *et al.*, 2000). La importancia de las imágenes radica más que en el diagnóstico de la enfermedad misma, en la detección de sus complicaciones, las cuales incluyen: hidrocefalia, atrofia, higromas, empiema subdural, ventriculitis, abscesos, infartos por compromiso inflamatorio que induce el espasmo de las arterias perforantes que pueden comprometer tanto la corteza como los núcleos grises de la base y a veces cursan con pequeñas hemorragias (figura 20-45).

En el diagnóstico diferencial se deben considerar la meningitis carcinomatosa, sarcoidosis y hemorragia subaracnoidea.

La ventriculitis rara vez ocurre en asociación con meningitis, por ruptura de un absceso hacia el sistema ventricular o como complicación de una derivación ven-

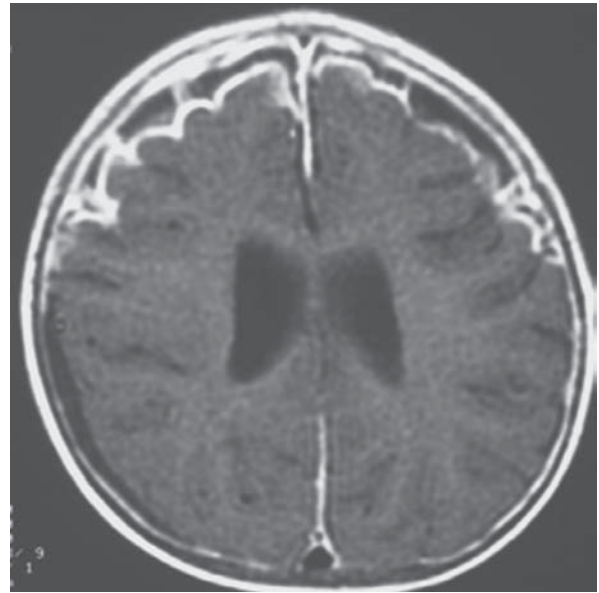


Figura 20-45. Meningitis y empiema. RM eco de espín con información T1 con medio de contraste. Realce de la meninge y colecciones subdurales pequeñas en los lóbulos frontales.

tricular u otro procedimiento quirúrgico. Las imágenes muestran realce anormal del epéndimo ventricular y mayor realce del usual de los plexos coroides. Las ventriculitis neonatales crónicas se relacionan con las infecciones TORCH en las cuales las calcificaciones periventriculares son el dato principal.

ABSCESOS CEREBRALES

La causa más común de abscesos intracerebrales es la diseminación hematógena de una fuente extracraneal, con más frecuencia el pulmón. También pueden ocurrir por una tromboflebitis retrógrada a partir de infecciones de los senos paranasales o de las mastoides. Con excepción de las lesiones que ocurren en personas inmunosuprimidas, como los drogadictos y en los pacientes con endocarditis bacteriana o cardiopatías congénitas cianosantes, por lo general, los abscesos son lesiones únicas; se desarrollan a partir de áreas de cerebritis en la unión corticomedular. La cerebritis temprana tiene una duración entre 3 a 5 días y se caracteriza por congestión vascular, hemorragias petequiales y edema. Si no se trata hay un ablandamiento del tejido y necrosis de licuefacción, conformando el estadio de cerebritis tardía, que permanece por 5 a 14 días. Luego sigue una fase capsular temprana que se puede prolongar por semanas a meses hasta formar una verdadera cápsula que está caracterizada por poseer en su capa interna un tejido de granulación y en la externa células gliales. Las áreas de cerebritis se ven hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, cambios que son producidos por el edema y la inflamación. La cápsula del absceso es hipointensa en T2 y realza con el material de contraste (figura 20-46). Entre las complicaciones se encuentran la

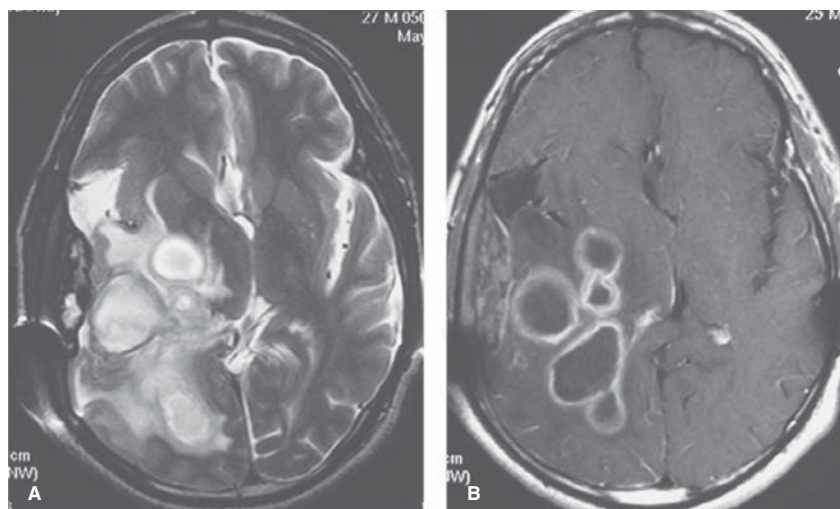


Figura 20-46. Abscesos cerebrales. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM eco de espín con información T1 y administración de medio de contraste. Lesiones redondeadas con contenido líquido, realce periférico y edema adyacente en la región temporal derecha.

ruptura del absceso, que lleva a ventriculitis, meningitis y formación de abscesos satélites. Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen: gliomas, metástasis, infartos y hematomas subagudos. Los estudios de espectroscopia son útiles en la diferenciación de un absceso de un tumor, los abscesos tienen aminoácidos de succinato y disminución de los metabolitos normales.

Empiema

Un empiema es un absceso en el espacio subdural o epidural. Dentro de sus causas están la sinusitis, la otitis, el traumatismo y la diseminación hematogena de lesiones extracraniales. Se visualiza en las imágenes como colecciones líquidas extraaxiales que en la RM pueden ser hipointensas o hiperintensas en T1 e hiperintensas en T2, las cuales realzan periféricamente luego de administrar medio de contraste.

ENCEFALITIS CEREBRITIS

La encefalitis es una infección difusa del cerebro y su etiología más común es la infección viral, que puede estar precedida o acompañada por una meningitis de etiología similar. El término cerebritis se refiere a una lesión inflamatoria del cerebro localizada pero mal delimitada que puede evolucionar a la formación de un absceso en la que se han descrito cuatro fases, cerebritis temprana, tardía, formación temprana y formación tardía de cápsula; su etiología es bacteriana. Su incidencia ha disminuido con los avances en los tratamientos antimicrobianos (Falcone y Post, 2000).

Encefalitis herpética

Es la encefalitis viral más común del SNC, sin predilección geográfica ni de estación. Dentro de la familia de los

virus herpes los más comunes son el herpes simple tipo 1 que ocurre en los neonatos (TORCH) y el herpes simple tipo 2, causa de la encefalitis herpética del adulto; otros virus de la familia herpes son el varicela zoster, el virus de Epstein-Bar y el citomegalovirus. Recientemente se han detectado otros tipos de virus herpes humano 6 y 7, como causa de infección del SNC.

En los estadios iniciales de la encefalitis herpética del adulto las imágenes diagnósticas son normales. Los primeros cambios son detectados mediante RM tempranamente y por TC entre los 2 y 5 días. Las secuencias de difusión y mapa de ADC son en especial sensibles a la detección de los cambios que se explican por necrosis de la corteza cerebral afectada; el lóbulo temporal, el lóbulo frontal en su porción basal y el tallo encefálico son los sitios con más frecuencia comprometidos (figura 20-47).

En la zona afectada se observa alteración de la señal de la corteza y sustancia blanca subyacente evidenciándose una baja señal en las secuencias con información T1, alta señal en secuencias con información T2, incluida la secuencia de difusión. La lesión no presenta realce importante con el material de contraste y puede tener signos de sangrado. La infección por varicela zoster puede ocasionar varicela o herpes zoster que eventualmente pueden cursar con compromiso del SNC, presentándose como encefalitis o mielitis transversa. En el caso del compromiso por herpes zoster se pueden afectar los nervios craneales o periféricos en el paciente inmunocompetente y se puede presentar encefalitis en el paciente inmunocomprometido. La infección por citomegalovirus es una de las principales causas de encefalitis en el paciente inmunocomprometido, a diferencia de la población general, donde se encuentra latente la mayoría de las veces. Puede coexistir con otras infecciones. Sus manifestaciones más comunes son atrofia e hiperintensidades en parches de la sustancia blanca periventricular, visualizadas en imágenes de RM con información T2.

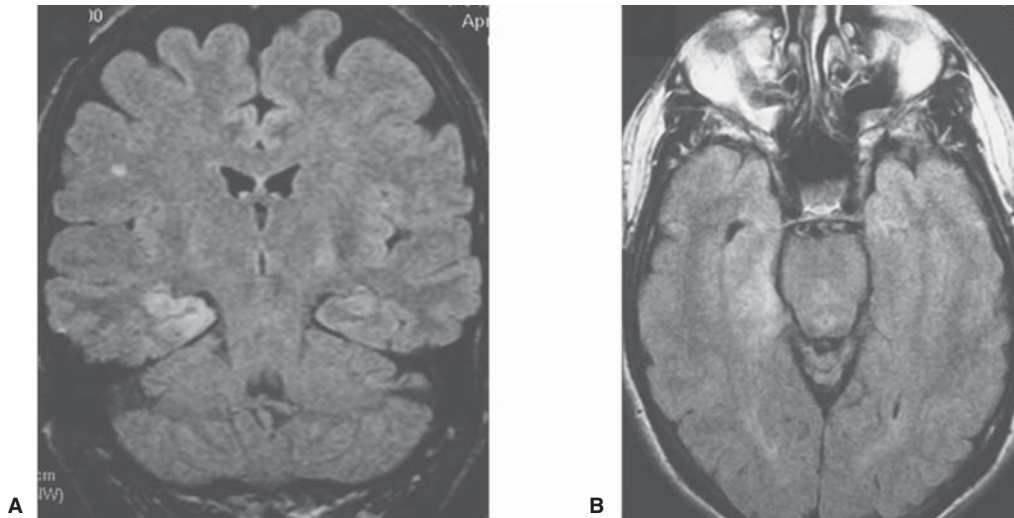


Figura 20-47. Encefalitis herpética. **A)** RM FLAIR en plano coronal. **B)** Axial, compromiso de la región medial de los lóbulos temporales donde se visualiza alta señal de la corteza cerebral.

Encefalitis por virus del sarampión

El virus del sarampión, un papovavirus, puede causar tres cuadros clínicos diferentes: una encefalitis aguda posinfecciosa, una encefalitis progresiva aguda, y una panencefalitis esclerosante subaguda. En la encefalitis aguda posinfecciosa las manifestaciones imagenológicas son edema cortical y lesiones simétricas localizadas en los núcleos grises de la base, centros semioviales, corteza, sustancia blanca, y en menor frecuencia en los tálamos y el cuerpo calloso. La tomografía por emisión de fotón único (TCEFU) puede revelar estas lesiones aun sin compromiso en la RM. El compromiso de la sustancia blanca periventricular caracteriza la panencefalitis esclerosante subaguda en niños o adultos jóvenes. La espectroscopia puede revelar aumento del pico de colina sin compromiso del pico de *N*-acetil aspartato.

Encefalitis por papovavirus JC: leucoencefalopatía multifocal progresiva

El papovavirus JC puede estar presente en las personas y ser asintomático. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos con SIDA o postrasplante, el virus puede ser patológico. Se caracteriza por comprometer la sustancia blanca, causando pérdida de mielina y reflejando así su afinidad por los oligodendrocitos (Atlas y Lavi, 1997). Característicamente, el compromiso es bilateral, asimétrico y en parches, en zonas confluentes de sustancia blanca. Por lo general, no presenta realce con el medio de contraste.

OTRAS INFECCIONES VIRALES

Recientemente otros agentes virales exóticos han sido causa de encefalitis, las cuales son usualmente epidémi-

cas relacionadas con áreas geográficas y estaciones específicas. Un ejemplo es la encefalitis por un paramixovirus, el virus Nipah, inicialmente observado en Malasia y Singapur en el año 1999. La RM muestra múltiples imágenes puntiformes en la sustancia blanca y en ocasiones en la corteza y tallo encefálico.

La encefalitis causada por el enterovirus V71 se manifiesta en una RM como áreas hiperintensas en el tallo encefálico, los núcleos dentados del cerebelo, en secuencias con información T2 y en difusión. En algunos pacientes las lesiones pueden extenderse al tálamo, el putamen y la médula espinal; en niños la afección de la médula espinal es predominantemente de la región anterior. El compromiso medular puede presentarse aun sin compromiso cerebral. Tanto las lesiones medulares como las cerebrales son más fácilmente detectables en RM con secuencias de difusión.

La encefalitis japonesa causada por un virus del tipo *Flaviridae* afecta principalmente los tálamos y en menor grado los núcleos grises de la base, el mesencéfalo y la corteza. Estos pacientes cursan clínicamente con síntomas de parkinsonismo y distonías. Los hallazgos por RM están presentes entre 90 y 95% de los casos. Otras encefalitis causadas por virus *Flaviviridae* son la encefalitis del Nilo occidental (*West Nile Virus*) y la del valle de Murria, cuyos hallazgos en la RM pueden ser similares, pero se presentan en un menor porcentaje de los pacientes que padecen la enfermedad.

La encefalitis equina venezolana, producida por un arbovirus, es común en Sudamérica, Centroamérica, y el sur de EUA. Sus manifestaciones patológicas en el SNC son edema, congestión, inflamación meníngea y perivascular, degeneración neuronal, y hemorragia. Al igual que otras encefalitis similares puede presentarse en imágenes de RM con signos de edema cortical y de los núcleos grises de la base.

La infección por virus de la rabia, que es un virus *Lyssa*, puede ocasionar parálisis o encefalitis, y su afección presenta alteraciones en el tallo encefálico, el hipocampo, el hipotálamo y áreas subcorticales visibles en la imagenología (Maschke M *et al.*, 2004; Leite C *et al.*, 2005).

TORCH

Se agrupan bajo este acrónimo un grupo de infecciones intrauterinas (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus [CMV] y herpes) que ocasionan encefalitis, necrosis, y hemorragia del tejido nervioso con múltiples calcificaciones. De acuerdo al periodo en que ocurre la infección, la gravedad de la alteración en el SNC varía. Por esto, es común que la microcefalia y las alteraciones del desarrollo, como trastornos de migración, sean más graves si la infección *in utero* es más temprana. Las calcificaciones suelen ser periventriculares en el CMV y corticales en la toxoplasmosis y en la rubéola.

Infección en el paciente con VIH

Se estima que cerca de 60% de todos los pacientes con SIDA tienen complicaciones neurológicas. En aproximadamente 40% de los casos existe atrofia como resultado de la infección por el propio virus del SIDA. Se observa prominencia del sistema ventricular por cambios *ex-vacuo* y del espacio subaracnoideo por retracción cortical. La atrofia puede ser su única manifestación por imágenes; y generalmente la clínica precede la aparición de alteraciones en las imágenes. Este dato también es una manifestación de la encefalitis por CMV. La sustancia blanca también se afecta por el SIDA, evidenciando áreas de desmielinización ocasionadas por el VIH (encefalitis subaguda), por el CMV o por el papovavirus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva). Estas áreas de desmielinización se verán como zonas de hiperintensidad de señal, sin efecto de masa, que no realzan con el material de contraste en las imágenes en T2 y FLAIR.

Las lesiones focales con efecto de masa que se visualizan en estos pacientes son ocasionadas por lesiones concomitantes como toxoplasma, linfoma, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, mucormicosis y tuberculosis. La toxoplasmosis es una de las infecciones más comunes y se presenta como lesiones múltiples con realce en anillo o nodular y edema vasogénico. La localización más característica es en los núcleos grises de la base, pero puede encontrarse en los hemisferios cerebrales (Wright D *et al.*, 1997).

El compromiso leptomeníngeo y endodimario se debe generalmente a infección por *Cryptococcus* y tuberculosis. En la *Cryptococcosis*, además del compromiso de las meninges, de manera característica se puede encontrar aumento de tamaño de los espacios perivasculares de Virchow-Robin debido al depósito de material gelatinoso en ellos. También puede ocurrir en estos pacientes la panencefalitis esclerosante subaguda, ocasionada por el papovavirus JC.

INFECCIONES POR PRIONES

Corresponden a las encefalopatías espongiiformes transmisibles y se incluyen: la enfermedad de Creutzfeldt Jakob y su variante que infecta a las vacas y raramente a los humanos, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el kuru, y el insomnio familiar fatal. Los priones, a diferencia de los virus, contienen poco ácido nucleico y no generan respuesta inmunitaria. Usualmente son adquiridos por medio de vacunas, ingesta de carne de vacas infectadas, o trasplantes de tejidos como córneas. El cerebro de los pacientes infectados presenta vacuolización cortical y lesiones secundarias en sustancia blanca debidas a degeneración walleriana; son causa de demencia, ataxia y otras manifestaciones neurológicas.

Sus manifestaciones imagenológicas son atrofia cortical, lesiones focales de la corteza de los núcleos grises de la base y del tallo encefálico, usualmente sin efecto de masa ni realce con el medio de contraste. La sustancia blanca periventricular también puede estar afectada. La RM es más sensible que otros métodos de imagen mostrando lesiones específicamente en los núcleos grises de la base. Las secuencias de difusión tienen la ventaja de poder revelar estas lesiones más tempranamente. (Atlas y Lavi 1997; Taber KH *et al.*, 2002) El signo de la "cinta cortical" es bastante específico en la RM de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TBC) ha ido en aumento en los pacientes inmunocomprometidos. Su clásica presentación es una meningitis con compromiso de las cisternas basales e hidrocefalia secundaria. Se asocia a infartos debidos a la vasculitis que puede ocasionar la enfermedad. Las lesiones parenquimatosas por TBC pueden ser de tipo granulomatosas, focales, pequeñas y nodulares con realce con el medio de contraste que pueden calcificar, pueden ser únicas o múltiples, y se pueden localizar en cualquier sitio del parénquima cerebral, el tallo o el cerebelo (figura 20-48). Los abscesos tuberculosos son más raros y su localización en la unión corticosubcortical es similar a cualquier otro absceso piógeno (Shah, 2000).

INFECCIONES POR PARÁSITOS

Toxoplasmosis

Tiene tres formas de presentación: la congénita, que ocurre en pacientes inmunocompetentes y la que se presenta en personas inmunocomprometidas. La forma congénita se manifiesta como meningitis, encefalitis, encefalomalacia, atrofia, calcificaciones o coriorretinitis. En pacientes inmunocompetentes cursa como una enfermedad sistémica con linfadenopatías y fiebre, sin manifestaciones en el SNC. En los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., SIDA, quimioterapia, corticoides) la enfermedad se manifiesta de manera inflamatoria, fulminante, con pre-

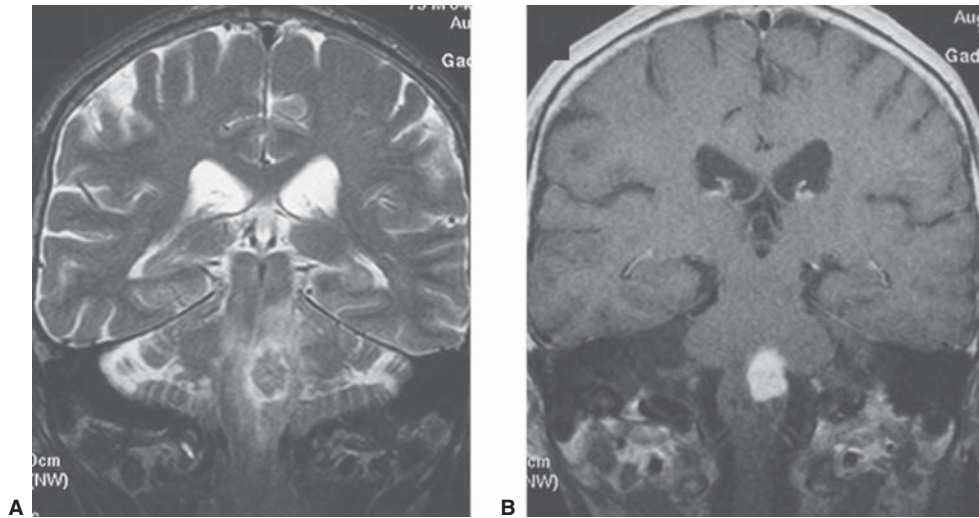


Figura 20-48. Tuberculoma del tallo encefálico. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM eco de espín con información T1 con gadolinio. Lesión nodular de baja señal en T2 con edema adyacente y realce intenso con el medio de contraste. El paciente presentaba concomitantemente TBC pulmonar.

dilección por la región de los núcleos grises de la base, y ocasionalmente en los hemisferios cerebrales, con más frecuencia hacia las uniones corticosubcorticales (figura 20-49). Las imágenes revelan lesiones focales de tamaño variable, desde un nódulo hasta una masa con realce con el medio de contraste y con edema vasogénico asociado.

CISTICERCOSIS

Es la infección por parásitos más frecuente del SNC. Se debe a la ingestión de los huevos de *Taenia solium* que se encuentran en los vegetales regados con aguas contaminadas o de malos hábitos de higiene alimenticia. Pueden

ocurrir cuatro tipos de infección: parenquimatosa, intraventricular, subaracnoidea (forma racemosa) o mixta. Sus estados son: vesicular, coloidal, granular y nodular. En el estado vesicular se observan imágenes de aspecto quístico, son isointensas o isodensas con el LCR, no realza con el material de contraste, y no tiene edema perilesional, característicamente contiene un nódulo mural que representa el escólex. La secuencia de difusión puede demostrar el escólex como un nódulo hiperintenso. En el estado coloidal el cisticerco empieza a degenerarse, y por tanto, se genera una reacción inflamatoria. El aspecto del líquido intravesicular cambia por aumento de su contenido proteináceo, haciéndose más hiperintenso que el LCR en las secuencias de T1, hay realce en anillo de las paredes del

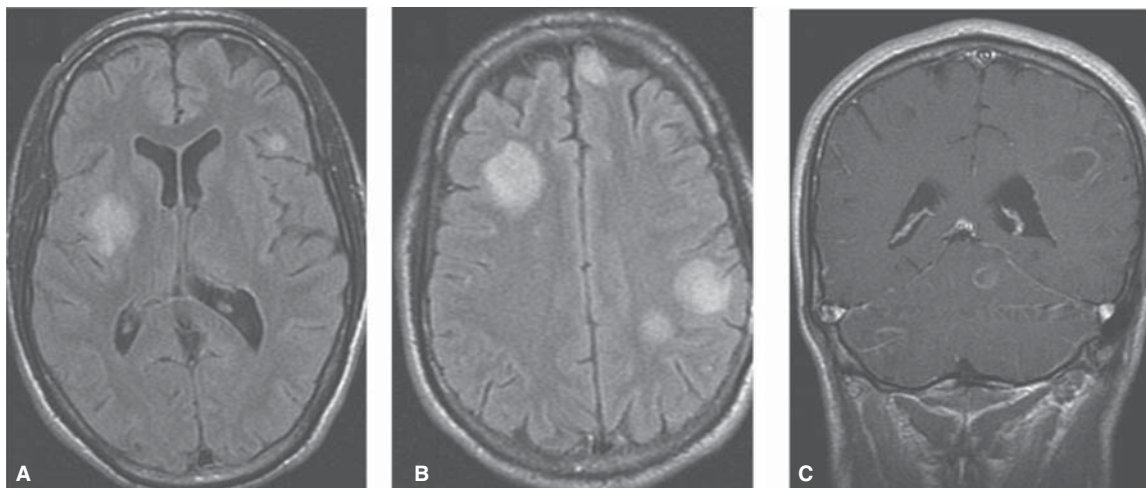


Figura 20-49. Toxoplasmosis. RM secuencias FLAIR axial y coronal eco de espín T1 con medio de contraste. Lesiones múltiples redondeadas en los núcleos grises de la base corteza frontal parietal y cerebelo. Realce en anillo con el medio de contraste.

quiste con el contraste y eventualmente del escólex, además de edema perilesional. En el estadio granular, el cisticerco está muerto. La vesícula se reduce en su tamaño, se visualiza un nódulo con edema perilesional y realce periférico con el material de contraste. En la fase nodular, la vesícula es casi imperceptible y en su defecto puede existir una calcificación. Se han informado casos de realce con el material de contraste en esta fase. No hay edema perilesional. Es la fase inactiva de la enfermedad. Debe tenerse en cuenta que es únicamente el cisticerco muerto el que genera una respuesta inflamatoria con el consecuente edema y realce con el material de contraste. Cuando se aprecian formas intraventriculares, su localización más frecuente es en el IV ventrículo y pueden ocasionar hidrocefalia. Estas formas se visualizan mejor con RM (figura 20-50). La localización subaracnoidea es menos frecuente y su detección un poco más difícil por tratarse de formas quísticas que se confunden con el LCR. Tanto la forma intraventricular como la subaracnoidea pueden complicarse con hidrocefalia, aracnoiditis y vasculitis.

Es común la presentación de la enfermedad con múltiples lesiones en diversas localizaciones y diferentes estadios de la enfermedad (Noujaim SE *et al.*, 1999; do Amaral LL *et al.*, 2005).

INFECCIONES POR HONGOS

Su frecuencia es mucho menor en comparación con otros agentes infecciosos del SNC pero se ha aumentado en relación con el aumento de pacientes inmunosuprimidos por VIH o en terapia postrasplante.

La aspergilosis típicamente se adquiere por inhalación y su manifestación por imágenes revela esta particularidad, lesiones en los senos paranasales asociadas a meningitis o abscesos cerebrales (figura 20-51).

La mucormicosis también puede adquirirse por inhalación y tiene especial afinidad por los vasos cerebrales, manifestándose como lesiones nasales asociadas a vasculitis cambios isquémicos e infartos hemorrágicos o eventualmente formación de aneurismas. Se presenta en pacientes diabéticos y otros en riesgo de acidosis metabólica como pacientes con sepsis, deshidratación grave o insuficiencia renal.

La infección por criptococos es la infección por hongos más común en el paciente con VIH cursa con meningitis asociada a hidrocefalia y característicamente produce aumento de tamaño de espacios perivasculares de Virchow-Robin especialmente en los núcleos grises de la base. La histoplasmosis y la coccidioidomicosis se manifiestan característicamente como meningitis encefalitis e incluso con formación de granulomas.

El compromiso por *Candida* del SNC ocurre por vía hematogena, se observa a menudo en pacientes con antecedentes de otras manifestaciones sistémicas como endocarditis. Se manifiesta como microabscesos intraparenquimatosos, granulomas grandes, abscesos, meningitis o ependimitis. Sus complicaciones son la invasión vascular con presentación de lesiones isquémicas (Go JL *et al.*, 2000; Maschke M *et al.*, 2004; Ropper AH *et al.*, 2005).

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS DE LA COLUMNA

Para la visualización de la columna se cuenta con múltiples métodos de imagen, desde las radiografías simples hasta las imágenes de RM. Al contrario de lo que ocurre en el cerebro, las radiografías simples tienen aún vigencia como evaluación inicial cuando se estudian las patolo-

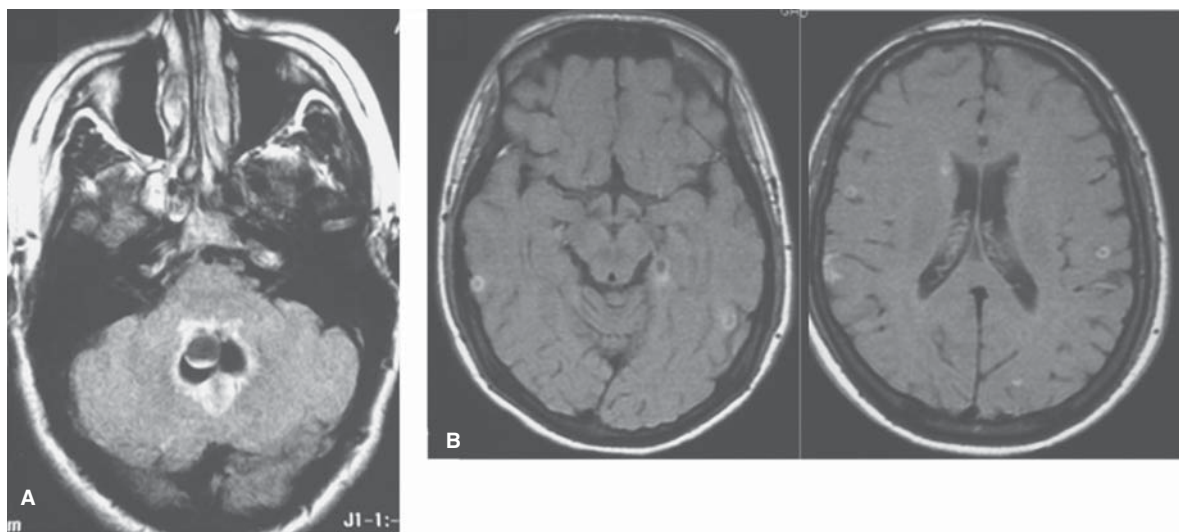


Figura 20-50. Neurocisticercosis. **A)** RM FLAIR, lesión quística con nódulo mural localizada en el IV ventrículo. **B)** y **C)** RM con medio de contraste, múltiples lesiones redondeadas con realce en anillo sin edema alrededor, correspondientes a neurocisticercosis estadio II.

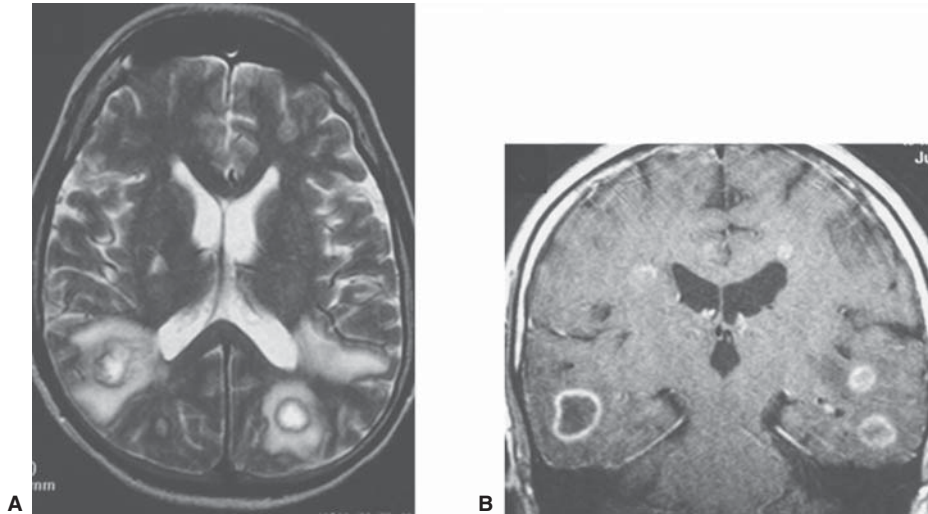


Figura 20-51. Aspergilosis en paciente inmunosuprimido postransplante. **A)** RM eco de espín con información T2. **B)** RM eco de espín con información T1 coronal con gadolinio. Múltiples lesiones redondeadas con realce en anillo y edema adyacente en los lóbulos parietales temporales y en núcleos grises de la base.

gías óseas discovertebrales, la enfermedad articular facetaria, la espondilolistesis y la inestabilidad, la escoliosis, las anomalías vertebrales congénitas, y la caracterización de muchos tumores óseos primarios o secundarios. Por este método es muy sencillo determinar ciertas variantes espinales comunes que pueden modificar el manejo del paciente, entre ellas las vértebras transicionales, en especial en el segmento lumbosacro.

Las imágenes por RM han modificado la manera de evaluar el paciente con posible lesión espinal al permitir la observación directa de la médula espinal y la visualización multiplanar de las estructuras que se estudian, además de poseer mayor sensibilidad para la detección de lesiones tanto ósea como de estructuras blandas espinales, intraespinales y paraespinales. De esta manera, se puede considerar que es el examen de elección para el estudio de la patología degenerativa del disco intervertebral en cualquier segmento, la evaluación preoperatoria y posoperatoria, la patología inflamatoria-infecciosa discovertebral y medular, la evaluación completa del paciente con neoplasias espinales, la valoración del paciente con traumatismo raquímedular y el diagnóstico de las patologías congénitas espinales y medulares. El empleo del medio de contraste es útil en el estudio de la columna posquirúrgica (Bundschuh CV *et al.*, 1990), pues permite la diferenciación entre cicatrices y hernias recidivantes o residuales, y cuando se sospecha una lesión medular, de las envolturas meníngeas o patologías inflamatorias infecciosas espinales y discales.

La TC de la columna es un buen método para el diagnóstico de la enfermedad degenerativa, incluyendo la enfermedad discal en el segmento lumbosacro, la enfermedad articular facetaria y el canal estrecho; sin embargo, podría ser reemplazada en estos aspectos por la RM. En particular, en la columna cervical tiene baja sensibilidad para la detección de hernias discales, mielopatías secundarias, sin

embargo evalúa adecuadamente las anomalías óseas, por lo que algunos especialistas consideran que podrían ser estudios complementarios. Es un método rápido y asequible para la evaluación del traumatismo raquídeo y muy sensible para la detección de fracturas; y en este caso debe acompañarse de imágenes de reconstrucción multiplanar para evaluar mejor la magnitud de las lesiones. Cuando se sospecha lesión medular relacionada con el traumatismo debe emplearse además la resonancia magnética. La mielografía y la mieloTC, en las que se realiza inyección intratecal de medio de contraste, tienen en la actualidad pocas indicaciones precisas, entre ellas la evaluación del paciente posoperatorio a quien se le han colocado elementos metálicos como barras o tornillos y los pacientes que tienen contraindicación para la RM por enfermedades previas (p. ej., pacientes con marcapasos, implantes cocleares, o ganchos de aneurismas no compatibles con el magneto).

La gammagrafía ósea es un estudio que mantiene su vigencia como el primer método de tamizaje en pacientes con enfermedad neoplásica conocida, en la búsqueda de compromiso óseo secundario, por abarcar en un solo estudio todas las estructuras óseas del organismo. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad para la caracterización de las lesiones, es mayor con el empleo de la RM, y sería el estudio indicado en pacientes con síntomas óseos específicos en un área anatómica predeterminada.

ASPECTOS ANATÓMICOS DE LA COLUMNA VERTEBRAL

El cuerpo vertebral está compuesto principalmente por hueso trabecular, con hueso compacto que se localiza hacia los platillos vertebrales y en el reborde del cuerpo vertebral, de apariencia más densa en los estudios radio-

gráficos. En la superficie posteromedial y central de los cuerpos vertebrales se visualiza, por lo general, una hendidura ósea que corresponde al sitio donde emergen las venas basivertebrales. Las apófisis transversas se originan de la cara posterior y lateral de los cuerpos vertebrales. Los pedículos y las láminas que se unen entre sí posteriormente en las apófisis espinosas, conforman el arco posterior. Las facetas superior e inferior están unidas por la *pars interarticularis* y se unen con sus pares de los elementos vertebrales superiores e inferiores, en las articulaciones interfacetarias o apofisarias, que son articulaciones de tipo sinovial cuya cápsula está formada de manera parcial por el ligamento amarillo que se inserta anteriormente en la faceta por delante de la articulación y posteriormente en las láminas.

La morfología de las vértebras difiere según su localización. En el segmento cervical es en particular diferente la apariencia de las dos primeras vértebras. La C2 o axis está compuesta por un cuerpo, un arco neural y la apófisis odontoides que se extiende superiormente para articularse con el atlas (C1), que está conformado por un arco posterior, uno anterior, las masas laterales, las apófisis transversas y la apófisis espinosa. Los ligamentos alares se extienden desde la apófisis odontoides hasta los cóndilos occipitales, y el ligamento cruciforme se localiza en el aspecto posterior de la odontoides y está configurado por una banda transversa y una longitudinal (Haughton, 1995). En las demás vértebras cervicales se encuentran las apófisis uncovertebrales o unciformes que se desarrollan en el primer decenio de la vida y configuran una articulación con la superficie inferior de la vértebra superior rodeando de manera lateral el disco intervertebral. Las apófisis transversas tienen un foramen para la arteria vertebral y las espinosas, son normalmente bífidas. El disco intervertebral es un disco cartilaginoso que permite una articulación entre los cuerpos vertebrales al nivel de los platillos, a los que está unido por las fibras de Sharpey. Está conformado por un núcleo pulposo de cartilago hialino con gran cantidad de agua y un anillo fibroso con fibras circulares y radiales de cartilago fibrocartilaginoso y fibroso. El tamaño y la configuración del disco intervertebral varían según el segmento anatómico; son de mayor tamaño y relativamente redondos en la región lumbar y de menor tamaño y ovales en la región cervical. En los estudios simples se deduce la localización del disco intervertebral por el tamaño de los espacios intervertebrales, mientras que en la RM se visualizan directamente como estructuras con gran contenido líquido en el paciente joven (aparición brillante en secuencias T2) con una imagen hipointensa central que se denomina hendidura discal y que tal vez representa un remanente del esqueleto colágeno del disco (Firooznia y Rauschnig, 1993).

El ligamento longitudinal anterior se relaciona con la superficie anterior de los cuerpos vertebrales a los que está unido de manera firme y superiormente se inserta en el *clivus*, mientras el ligamento longitudinal posterior está unido dorsalmente al anillo fibroso de los discos intervertebrales. La médula espinal se extiende desde la unión bulbomedular en la unión craneocervical hasta el nivel L1 o L2, donde se adelgaza de modo progresivo y se

origina la cola de caballo. El saco dural se extiende caudalmente hasta el sacro SI o S2. Dentro del canal raquídeo es posible diferenciar el espacio peridural graso, que es amplio en la región lumbar y que lateralmente configura el receso lateral para los nervios espinales. Normalmente la médula espinal tiene una señal intermedia en las secuencias T1 y baja en las secuencias T2. Las raíces se localizan de manera ordenada en la cara posterior del saco dural en el segmento lumbar.

El foramen intervertebral que permite la emergencia de las raíces está limitado superior e interiormente por los pedículos, anteriormente por el cuerpo y el disco intervertebral, y posteriormente por las articulaciones interfacetarias. En el segmento cervical la superficie anterior también está limitada por las articulaciones uncovertebrales. Su detalle anatómico se puede observar con claridad en las radiografías oblicuas de la columna cervical. En la RM las imágenes parasagitales muestran de manera clara su anatomía con configuración en forma de llave y su cara superior más ancha y redondeada, donde se localiza normalmente el paquete vasculonervioso. Es importante tener en cuenta la relación de la raíz nerviosa en el foramen con el disco intervertebral en la columna lumbar. Ésta emerge siempre por encima del nivel del disco correspondiente.

ENFERMEDAD DEGENERATIVA DE LA COLUMNA

La búsqueda de la patología degenerativa discovertebral es tal vez la primera causa por la que se realizan imágenes de la columna, pues el dolor lumbar crónico aqueja a una buena parte de la población. Cuando se examina la columna vertebral en busca de enfermedad degenerativa se debe pensar en ella como un conjunto de elementos que funcionan coordinadamente y presentan las anomalías de manera simultánea o continua. El disco intervertebral se lesiona en conjunto con los platillos osteocartilaginosos terminales de las vértebras y la disminución de su altura condiciona muy frecuentemente una sobrecarga a nivel de las articulaciones interfacetarias y anomalías en los ligamentos amarillos que se hipertrofian. Según el sitio más comprometido en la enfermedad degenerativa de la columna, Resnick (Resnick y Niwayama, 1988) la clasifica en las radiografías simples en:

- Espondilosis *deformans*, cuando el sitio de mayor anomalía es el anillo fibroso, se preserva la altura del disco intervertebral y se caracteriza por la presencia de osteofitos marginales.
- Osteocondrosis discovertebral, cuando el mayor compromiso es del núcleo pulposo; hay una disminución moderada o grave de la altura del disco, que se manifiesta como reducción del espacio intervertebral, con fenómeno de vacío (gas dentro del disco), esclerosis de las superficies articulares y nódulos cartilaginosos en el cuerpo vertebral.
- Osteoartritis, si el compromiso es de las articulaciones apofisarias o costovertebrales con disminución del espacio articular y esclerosis en ellas.

Además, se denomina artrosis, al compromiso de las articulaciones uncovertebrales, que no son verdaderas articulaciones sinoviales y hace referencia a las entesopatías de la columna:

- Hiperostosis idiopática difusa esquelética (HIDE), se manifiesta en la columna por la osificación o calcificación del ligamento vertebral común anterior a lo largo de la superficie anterior de las vértebras y se extiende anteriormente a los discos intervertebrales. Con frecuencia está acompañada por formación de osteofitos anteriores y a la derecha de la columna, similares a los de las espondilosis *deformans*. La HIDE es más común en la columna torácica pero también ocurre en la cervical y la lumbar. En la primera puede cursar con disfgia por la prominencia de los osteofitos (Resnick y Niwayama, 1988).
- Entesopatías del ligamento longitudinal posterior, degeneración de los ligamentos amarillos supraespinosos, interespinosos e ileolumbares.

Discopatía

Los discos intervertebrales sufren fenómenos degenerativos en el segundo decenio de la vida que comienzan por su deshidratación, manifestada como disminución de su señal en T2 en las imágenes de RM. Por tanto, hay anomalías de los discos que por lo general ocurren con la edad y que se han descrito en personas asintomáticas, en la pérdida de la altura, abombamientos y pequeñas protrusiones. Sin embargo, es menos probable encontrar hernias de mayor tamaño y discos secuestrados en personas asintomáticas (Jensen MC *et al.*, 1994). En la denominación de la enfermedad degenerativa del disco intervertebral se han utilizado muchos términos; los más comunes son "protrusión discal", que se refiere a un desplazamiento del material discal que causa abombamiento del anillo fibroso; "extrusión", si además se encuentra ruptura de las fibras del anillo pero cuando el material permanece unido a su disco de origen, y "fragmento libre o secuestrado", cuando el material discal herniado se separa de su disco original y se desplaza a otro sitio dentro del canal espinal. Sin embargo, la definición más resumida y sencilla es la propuesta por Czervionike (Czervionike, 1993) y soportada por un consenso de expertos (Fardon y Milette, 2001) que menciona dos expresiones básicas: "abombamiento discal", que se refiere a un aumento generalizado del tamaño del disco, el cual tiene una circunferencia difusamente aumentada que excede los límites del platillo vertebral, y "hernia discal", cuando se trata de una anomalía focal del contorno del disco. Ésta luego se puede caracterizar según su tamaño en pequeña, mediana o grande. También se debe mencionar la localización del fragmento en relación con el ligamento longitudinal posterior (p. ej., centrales o paramedianas, izquierdas o derechas), así como si existe migración superior o inferior de la hernia en relación con el nivel del disco. La expresión "hernia del núcleo" pulposo realmente es errada, pues las hernias del disco tienen tanto componentes del núcleo como del anillo fibroso e incluso porciones del

platillo cartilaginoso. El material discal herniado tiene densidad en la TC similar a la del disco normal (de tejido blando) o puede ser mayor cuando se ha calcificado u osificado, como ocurre con frecuencia en el segmento cervical. En la RM su intensidad de señal también es variable según su estado de hidratación, siendo brillante en la secuencia T2 cuando contiene mayor cantidad de agua y de baja señal cuando se ha deshidratado, calcificado u osificado. En las imágenes de TC y RM (mayor sensibilidad con este último método (Takahashi M *et al.*, 1993) es posible caracterizar la enfermedad discal de manera adecuada, pues establece con claridad su relación con el contenido del canal raquídeo central y los forámenes de conjugación (figura 20-52), determinando si ella ocasiona o no compresión de estructuras neurales (Czervionike, 1993) (Ruggieri, 1995).

La RM además puede determinar si existe mielopatía relacionada con la enfermedad discal del segmento cervical (Ross, 1995) o torácico, dato que empeora el pronóstico de la enfermedad (figura 20-53). Esta mielopatía compresiva o vascular se manifiesta como áreas de alta señal en la médula en las secuencias con información T2 que equivalen a malacia, edema, gliosis o desmielinización.

Las alteraciones de la médula ósea, de los platillos vertebrales relacionadas con la enfermedad discal las ha descrito y clasificado Modic en imágenes de RM en tres tipos, son anomalías generalmente en banda y simétricas adyacentes a un disco intervertebral lesionado: *Modic I* representa una médula ósea hipervascularizada con baja señal en T1 y alta en T2; *Modic II* tiene alta señal en T1 e isointensa o alta en T2, que representan cambios grasos, fibrosos; y *Modic III*, con baja señal en T1 y T2 que representa hueso denso o esclerótico (Modic MT *et al.*, 1988) (Modic y Ross, 2007).

Enfermedad articular facetaria y uncovertebral

Las articulaciones interapofisarias o interfacetarias en la columna presentan, como en otros sitios del organismo, artrosis que se manifiesta como hipertrofia ósea, osteofitos, disminución del espacio articular y esclerosis de las superficies óseas; cuando es más grave puede cursar con fenómeno de vacío o gas intraarticular, y además, formación de quistes sinoviales o gangliones (Riffiths *et al.*, 1993) (Bermúdez y Charry, 1998). Éstos son similares a los encontrados en otras articulaciones del organismo, se presentan como masas quísticas eventualmente calcificadas, posteriores o anteriores a la articulación facetaria, y pueden ser muy bien demostrados tanto por estudios de TC como de RM (Hsu, Zucherman *et al.*, 1995). Estos cambios pueden ser sintomáticos dependiendo de la estrechez que generen y de la compresión que ocasionen sobre las estructuras neurales del canal. Las articulaciones uncovertebrales se localizan en la superficie lateral y posterior de los discos cervicales, su artrosis acompaña frecuentemente a la enfermedad degenerativa uncovertebral y de hecho es la que condiciona la estenosis de los forámenes de conjugación. Un osteofito en la superficie

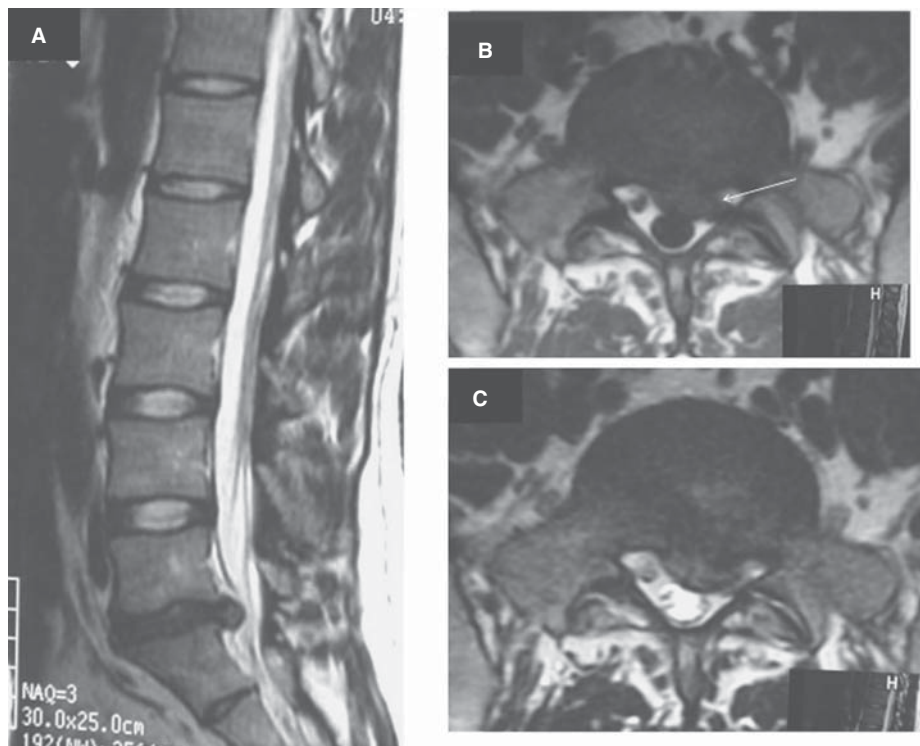


Figura 20-52. Hernia del disco intervertebral L5-S1 **A)** RM eco de espín con información T2 sagital. **B)** RM eco de espín con información T1 axial. **C)** RM eco de espín con información T2 axial. Disminución de señal en T2 del disco intervertebral por deshidratación. Hernia central y hacia el receso lateral izquierdo donde comprime la raíz S1 izquierda (flecha).



Figura 20-53. Canal cervical estrecho (mielopatía). RM eco de espín con información T2. Deshidratación de los discos intervertebrales complejos hernia-osteofito que estrechan el canal y comprimen la médula. Área de hiperintensidad en C4 que indica mielopatía.

posterior de la unión discovertebral en la columna cervical puede representar una hernia calcificada, artrosis uncovertebral, o eventualmente microfracturas del platillo vertebral que acompañan a la hernia discal (Russell, 1995).

Espondilolisis y espondilolistesis

El término "espondilolistesis" se refiere al desplazamiento anormal de una vértebra en relación con la vértebra inferior y puede clasificarse en grados de I a IV teniendo en cuenta el porcentaje de desplazamiento. El grado I equivale a un desplazamiento entre 0 y 25% y el grado IV a uno entre 75 y 100%. El grado máximo de desplazamiento se denomina espondiloptosis, y representa un significativo grado de horizontalización del sacro en la unión lumbosacra.

De acuerdo con su etiología, la espondilolistesis se clasifica en istmica cuando está acompañada de espondilolisis vertebral (fractura de la *pars interarticularis*), y degenerativa cuando ocurre sin espondilolisis y está condicionada generalmente por enfermedad degenerativa de las facetas. La espondilolisis se encuentra hasta en 10% de la población normal y puede ser asintomática, y no necesariamente se relaciona con espondilolistesis (figura 20-54). La teoría más aceptada en cuanto a su etiología es que se trata de fracturas similares a las de esfuerzo como resultado de traumatismo repetido principalmente de

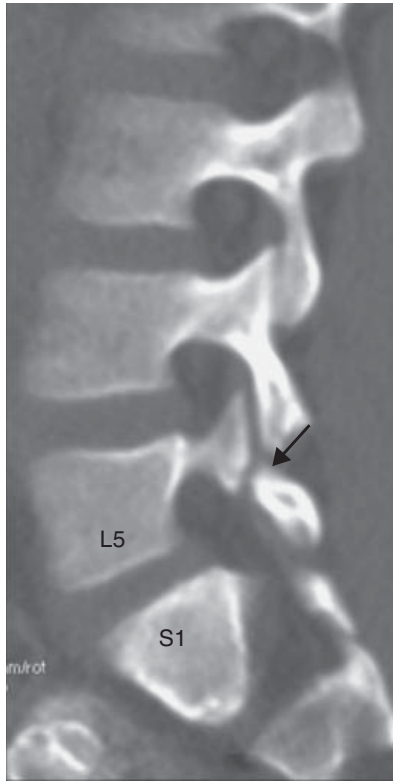


Figura 20-54. Espondilólisis-espondilolistesis. TC, reconstrucción sagital. Solución de continuidad de la *pars interarticularis* (flecha). Discreto desplazamiento de L5 sobre S1.

tipo rotacional, con alguna predisposición genética, y relacionadas con la hiperlordosis y con la marcha erecta de los humanos (Rauch y Jinkins, 1993). La espondilolistesis ístmica ocurre con mayor frecuencia en L5-S1 y es más común en la población joven. La TC con reconstrucciones multiplanares muestra muy bien el defecto óseo con el signo del anillo incompleto, la imagen de pseudohernia del disco que representa simplemente el disco que se mantiene con el cuerpo inferior, en relación con el reborde de la vértebra desplazada (figura 20-54).

Los forámenes de conjugación son estrechos y su orientación se hace anormalmente horizontal. Este estrechez foraminal, que puede ser causa de sintomatología, se puede demostrar muy bien con imágenes sagitales de RM.

La espondilolistesis degenerativa ocurre en personas mayores de 45 años y está condicionada por artrosis grave y subluxación de las articulaciones facetarias. Se presenta con más frecuencia en el nivel L4-L5, cursa con estrechez significativa del canal raquídeo central y al igual que en la del tipo ístmico, hay horizontalización y estrechez de los forámenes de conjugación (figura 20-55). La manera más fácil de determinar la inestabilidad de la columna relacionada con la espondilolistesis es la realización de radiografías simples dinámicas del segmento comprometido en flexión y extensión.

Canal estrecho

Ésta es una denominación muy amplia que puede atribuirse a varias patologías congénitas o adquiridas de la columna. El ejemplo más característico de la estenosis congénita del canal es el de los pacientes acondroplásicos, en los cuales su canal óseo tiene menores dimensiones porque los pedículos son cortos y los procesos articulares, al

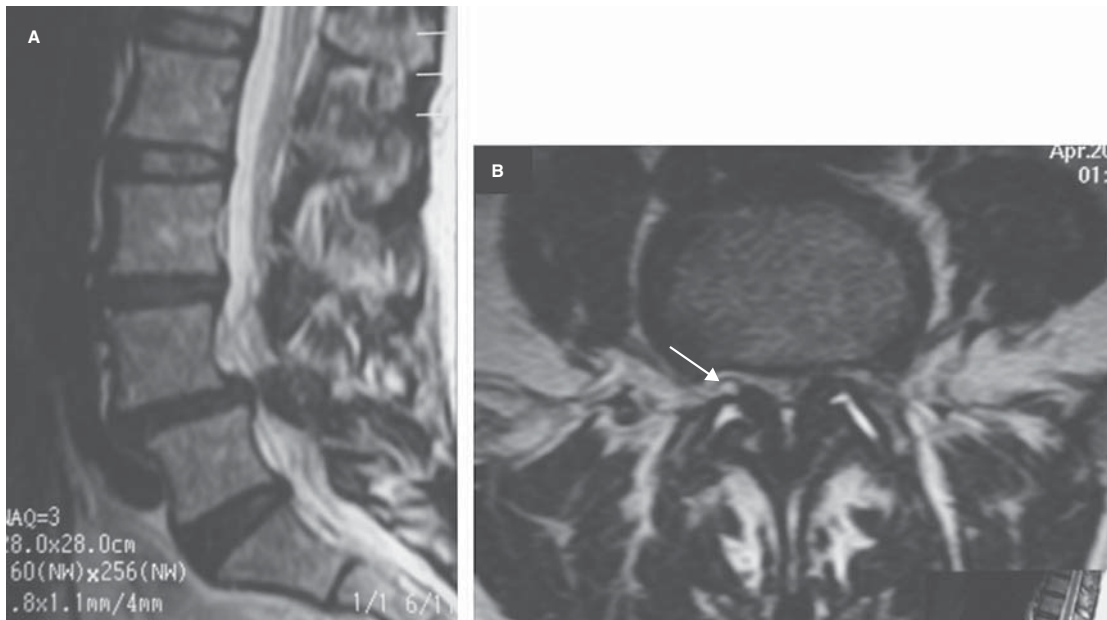


Figura 20-55. Espondilolistesis degenerativa L4-5. **A)** RM sagital eco de espín con información T2. Desplazamiento anterior de L4 sobre L5. Estrechez del canal. **B)** RM axial eco de espín con información T2. Aumento de tamaño con líquido en articulaciones interfetarias. Hipertrofia de ligamentos amarillos, pequeño quiste sinovial derecho (flecha).

igual que las láminas, son gruesos. Existen también las estenosis congénitas o del desarrollo de tipo idiopático con similares características y en grados variables que pueden cursar de manera asintomática o manifestarse clínicamente cuando se les superponen fenómenos degenerativos discales o facetarios. Las causas de canal estrecho adquirido son la espondilosis, la enfermedad facetaria con quistes sinoviales, la enfermedad discovertebral, la espondilolistesis degenerativa, y con más probabilidad, la combinación de todas ellas en el paciente de mayor edad. Otras causas menos frecuentes son las condicionadas por hiperostosis, como la enfermedad de Paget (Major y Helms, 1993). También se pueden considerar las de etiología postraumática o posoperatoria.

Compromiso de la columna por artritis reumatoidea

Se presenta en pacientes con enfermedad de evolución crónica y se caracteriza por afectar la unión craneocervical en particular la articulación atlantoaxial. El proceso inflamatorio produce un tejido, *pannus*, que se interpone entre la apófisis odontoides y el arco anterior del atlas y ocasiona luxación de esta articulación que puede condicionar compresión de la médula espinal (figura 20-56).

En segundo lugar la enfermedad reumatoidea puede producir luxaciones o espondilolistesis subaxiales es decir en niveles inferiores al axis. El compromiso por artritis reumatoidea juvenil por ser más temprano puede condicionar fusión de los cuerpos vertebrales cervicales.

INFECCIONES Y PROCESOS INFLAMATORIOS ESPINALES

Osteomielitis y espondilodiscitis

La espondilodiscitis es un problema clínico cuya incidencia no ha disminuido por relacionarse con otras patolo-

gías prevalentes como el alcoholismo, la drogadicción, la inmunosupresión por VIH y el hacinamiento de las poblaciones. Las vías de inoculación de la infección pueden ser hematógenas, postraumáticas o posquirúrgicas. Generalmente su cuadro clínico es inespecífico y los auxiliares diagnósticos son de gran importancia. Las imágenes diagnósticas convencionales se hacen positivas tardíamente en el curso de la enfermedad y la gammagrafía es a menudo inespecífica y con menor sensibilidad que la resonancia magnética (Szypryt EP *et al.*, 1988). De acuerdo con su etiología, pueden clasificarse como piogénicas o no piogénicas, en las que se destacan las de etiología granulomatosa, como TBC. Estos dos tipos tienen algunos aspectos comunes y diferencias en las imágenes diagnósticas. El compromiso inflamatorio del hueso (osteomielitis) en el platillo terminal y del disco se manifiesta como aumento de la cantidad de agua en estas estructuras con prolongación de los tiempos de relajación, esto es, baja señal en T1 y alta señal en T2, tanto del cuerpo como del disco intervertebral con realce al administrar el medio de contraste (Sklar E *et al.*, 1993) (figura 20-57) que se extiende a los tejidos blandos adyacentes. Estos cambios se inician en la unión del platillo y el disco intervertebral en las de tipo piogénico y en el reborde anterior de los cuerpos vertebrales con extensión a las vértebras vecinas en la del tipo granulomatosa. La destrucción ósea es mayor, el compromiso de los tejidos blandos con masas y calcificaciones es mayor en la del tipo granulomatosa (TBC) en lo que representa el absceso paravertebral de Pott. Ésta se localiza con más frecuencia en la unión toracolumbar y su curso clínico es más insidioso. Tardíamente, tanto las de tipo piogénico como las de tipo granulomatosa, cursan con fusión de los cuerpos vertebrales y esclerosis de las superficies articulares, con o sin deformidades espinales, generalmente del tipo cifosis.

Las colecciones espinales epidurales o subdurales pueden ser una complicación de estas infecciones espina-

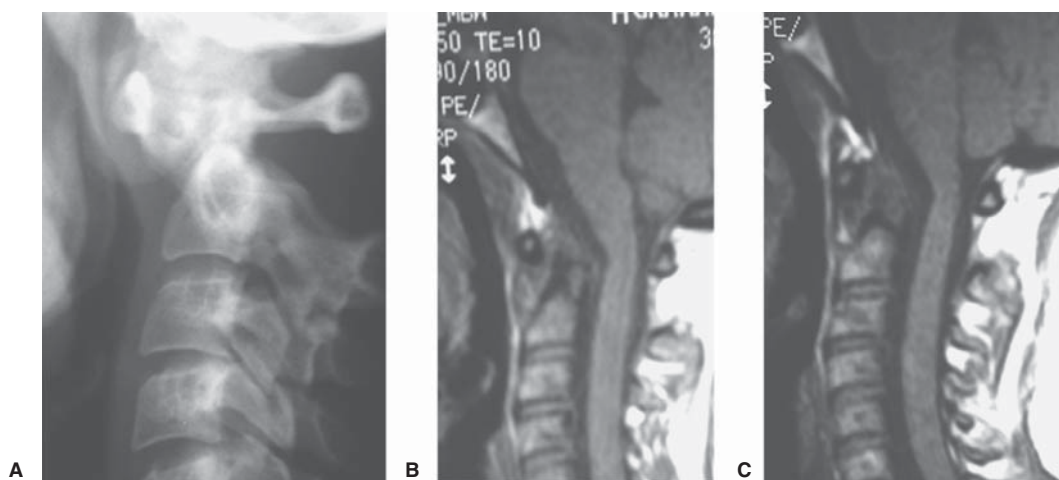


Figura 20-56. Artritis reumatoide de la columna cervical. **A)** Radiografía convencional: proyección lateral de columna cervical en la cual se observa desplazamiento anterior de C1 sobre C2, pérdida de la relación articular C1 y C2 por luxación atlantoaxial, irregularidad de la apófisis odontoides. **B)** y **C)** RM eco de espín con información T1, en el plano sagital se observa tejido de señal intermedia que se interpone entre la apófisis odontoides erosionada y el arco anterior del atlas corresponde al *pannus*.

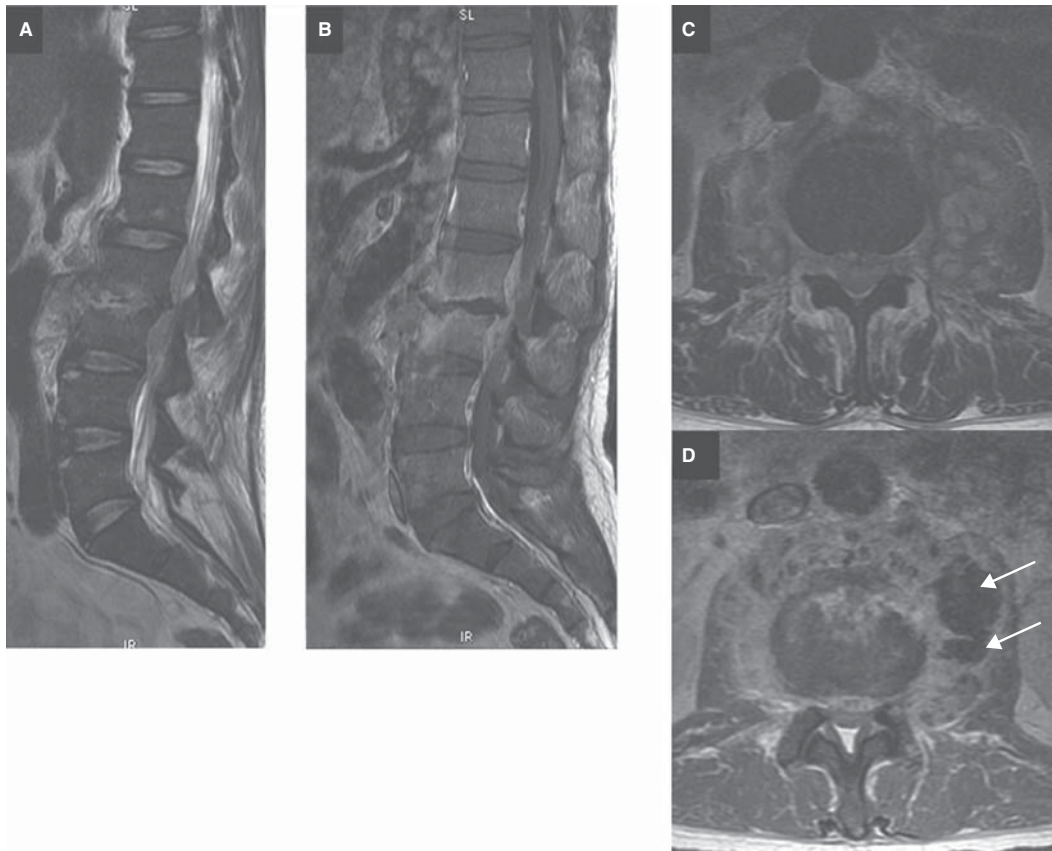


Figura 20-57. Espondilodiscitis. **A)** RM sagital eco de espín con información T2. **B)** Sagital eco de espín con información T1 y gadolinio. **C)** RM axial eco de espín con información T2. **D)** Eco de espín con información T1 y gadolinio. El disco L2-3 presenta alta señal en T2, irregularidad de los contornos de los platillos adyacentes. Realce con el medio de contraste de éstos y de los tejidos blandos prevertebrales, los músculos psoas donde se aprecian pequeñas colecciones que realzan con el medio de contraste correspondientes a abscesos (flecha).

nales. La intervención guiada por imágenes diagnósticas para la toma de muestras ayuda a confirmar el diagnóstico y en la orientación del tratamiento al permitir caracterizar el germen patógeno. También puede ser útil en el tratamiento, el drenaje de colecciones paraespinales que pueden presentarse como complicación de la infección.

Mielitis transversa

El compromiso infeccioso-inflamatorio de la médula espinal puede ser el resultado de una diseminación hematógena de focos extraespinales. Su etiología puede ser bacteriana, parasitaria, por hongos, relacionada a VIH o posvacunal. Sus características son similares a las de otras mielopatías, siendo la RM, el método de elección para su diagnóstico y para determinar la extensión de la enfermedad. Las imágenes revelan aumento difuso en el tamaño de la médula espinal, usualmente de apariencia fusiforme, con prolongación de sus tiempos de relajación manifestados como áreas de hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2. Puede ocurrir realce con el medio de contraste que característicamente es periférico. Puede acompañarse de radiculitis infecciosa de las raíces de la cola de caballo. En la infección medular por

TBC se pueden presentar abscesos o granulomas intramedulares usualmente de baja señal tanto en T1 como en T2 y realce en anillo con la administración del medio de contraste (Thurnher MM *et al.*, 2007).

Aracnoiditis

Esta entidad inflamatoria que compromete las envolturas menígeas y las raíces espinales se puede originar en infecciones, traumatismo, hemorragia subaracnoidea, o como reacción inflamatoria a cuerpos extraños dentro del saco, como anestésicos y materiales de contraste. Normalmente las raíces se localizan y distribuyen de manera ordenada hacia la superficie posterior del saco dural. La aracnoiditis se presenta como agrupación y engrosamiento de las raíces, las cuales pueden adosarse por completo a las paredes del saco dural dando la apariencia de saco vacío o cursar con septos dentro del saco dural y formas quísticas y masas que ocupan el canal. En estados graves y tardíos también puede ocasionar zonas de siringomielia. Estos cambios se visualizan de manera precisa y no invasiva mediante resonancia magnética (Bangert y Ross, 1993).

LESIONES MEDULARES

Las lesiones intrínsecas de la médula espinal pueden denominarse ampliamente como mielopatías, son de naturaleza variada, y entre ellas se encuentran las lesiones congénitas como la siringomielia, las adquiridas, las de naturaleza traumática entre las que se incluyen el edema, la contusión y la laceración medular, las inflamatorias como las mielitis posinfecciosas, las compresivas secundarias a enfermedad degenerativa espinal, las neoplásicas primarias o secundarias, y las desmielinizantes. La RM es el método de imagen de elección ante la sospecha de estas lesiones.

Siringomielia

La palabra significa estrictamente un quiste dentro de la médula, pero dentro de esta denominación se incluye más a menudo a la dilatación quística del canal del epéndimo o siringohidromielia. La médula aumentada en su volumen se visualiza con una dilatación quística del canal del epéndimo que hace que la señal intramedular sea similar a la del LCR en todas las secuencias (Núñez, Patiño *et al.*, 1989). Su extensión es variable y puede incluir cefálicamente parte del tallo encefálico, por lo general el bulbo, y podálicamente su extensión puede alcanzar el cono medular. Se relaciona de manera más común con el descenso de las amígdalas del cerebelo en el foramen magno, o malformación de Chiari I, que condiciona estrechez de los forámenes de Luschka y de Magendie y explica la dilatación del canal del epéndimo. Otras causas menos comunes de siringomielia son las patologías neoplásicas medulares, el trauma, la hemorragia subaracnoidea y la

aracnoiditis, condiciones que deben ser investigadas cuando se encuentra esta entidad, por lo cual es necesario la visualización de toda la médula espinal y la administración de medio de contraste en el estudio de la extensión y en la investigación etiológica de la enfermedad (figura 20-58).

Tumores

Los tumores espinales se clasifican según su localización en intramedulares, intradurales, extramedulares y extradurales. Las neoplasias intramedulares más frecuentes son las de tipo primario, en especial, los gliomas del tipo astrocitoma o ependimoma. Los astrocitomas ocasionan un aumento focal de la médula con compromiso de varios segmentos, son excéntricos con rebordes mal definidos por ser infiltrativos con áreas quísticas en su interior y realce variable después de administrar el medio de contraste. Los ependimomas se localizan con mayor frecuencia en la región cervical característicamente centro-medulares de contornos mejor definidos y a menudo se acompañan de hemorragia; hacia la periferia del tumor pueden presentar quistes y se pueden asociar a siringohidromielia. También pueden localizarse en el cono medular y en el filo, terminal los de tipo mixopapilar donde ocasionan aumento fusiforme de la médula o se presentan como una masa que comprime el cono medular. Otras neoplasias menos comunes son el hemangioblastoma que se relaciona con síndrome de Von-Hippel-Lindau y, al igual que en el cerebelo, tienen apariencia quística variable con un componente sólido nodular que realza con el medio de contraste (figura 20-59). El origen de las metástasis medulares es similar a las del cerebro, con

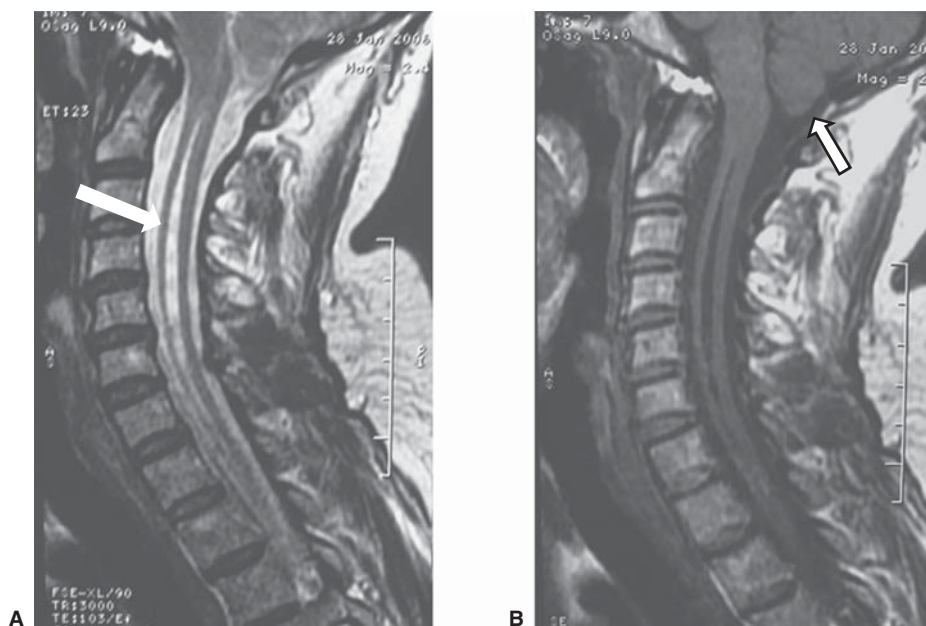


Figura 20-58. Siringomielia. RM sagital eco de espín con información T2 y T1. Dilatación anormal del canal del epéndimo formando colección líquida de similar intensidad a la del LCR (flecha figura A), asociada a malformación de Chiari I, descenso de amígdalas en foramen magno (flecha figura B).



Figura 20-59. Hemangioblastoma cervical. RM con información T2 y T1 con medio de contraste. Lesión intramedular quística con nódulo mural que realza con el medio de contraste (flecha).

mayor frecuencia de las originadas en mama, pulmón, melanoma y linfoma (Waldron y Cha, 2006).

Los tumores extramedulares intradurales más comunes son el meningioma y el neurinoma, y conducen a mielopatía por compresión que varía según el tamaño de la neoplasia. Su característica en las imágenes es el desplazamiento de la médula dentro del canal. El meningioma raquídeo es menos frecuente que el del cráneo y al igual que éste tiene una señal similar a la del tejido nervioso de la médula y presenta realce homogéneo con la administración del medio de contraste. Son intradurales extramedulares con base de implantación amplia en la duramadre. Los neuromas son masas bien definidas que pueden tener, además de su localización intradural extramedular, extensión hacia los forámenes de conjugación como masas paravertebrales. Se encuentran en pacientes con neurofibromatosis II o de manera aislada. Pueden ser brillantes en T2 y realzan intensamente con el medio de contraste. Las compresiones extradurales extramedulares ocasionadas por neoplasias son las correspondientes a la enfermedad disvertebral y a las neoplasias óseas.

Las lesiones tumorales extradurales más frecuentes en la columna son las de origen óseo primario maligno como el mieloma múltiple o las metástasis vertebrales.

En este capítulo no se incluye una descripción amplia de las neoplasias óseas, para lo cual se remite a los lectores a otros autores (Murphey MD *et al.*, 1996) (Vidal y Murphey, 2007). Las radiografías simples son poco sensibles para la detección de lesiones óseas neoplásicas; sin embargo, cuando la lesión tumoral se visualiza, por este método se puede caracterizar bien encontrando caracte-

rísticas de imagen que pueden hacer una buena aproximación a su diagnóstico. Por otra parte, la resonancia magnética es un examen con alta sensibilidad que permite la detección de las neoplasias óseas y su discriminación en muchos casos, en especial, si se emplean secuencias como las de "inversión-recuperación" u otras con saturación de grasa. Los hemangiomas óseos se encuentran en 10 a 11% de la población (Bazan III, 1993) y frecuentemente se visualizan en los estudios de RM, donde tienen una apariencia característica por su contenido de grasa. Son lesiones redondeadas, a menudo múltiples, hiperintensas en las secuencias T1 y T2, patrón de lesión ósea benigna que puede estar también dado por depósitos focales grasos (Warnock y Yuh, 1993). Muchas veces las lesiones malignas de la columna son multifocales y en estos casos se debe indagar por metástasis, mieloma o linfoma. De hecho, las metástasis constituyen el tumor óseo maligno más común y los tumores de origen son los de mama, pulmón, próstata, riñón, linfoma y sarcoma. Las de mama son más comunes en mujeres y tienen apariencia lítica, mientras las más frecuentes en los hombres son las de próstata, de tipo blástico. Es importante determinar por imágenes sus complicaciones, como las fracturas patológicas o la compresión medular. El plasmocitoma es la presentación unifocal del mieloma y generalmente lo precede. Son lesiones líticas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 con compromiso múltiple o incluso un patrón de reemplazo difuso de la médula ósea (Bazan III, 1993) (figura 20-60).

Cuando se detecta una fractura no traumática en la columna vertebral, especialmente en pacientes ancianos,

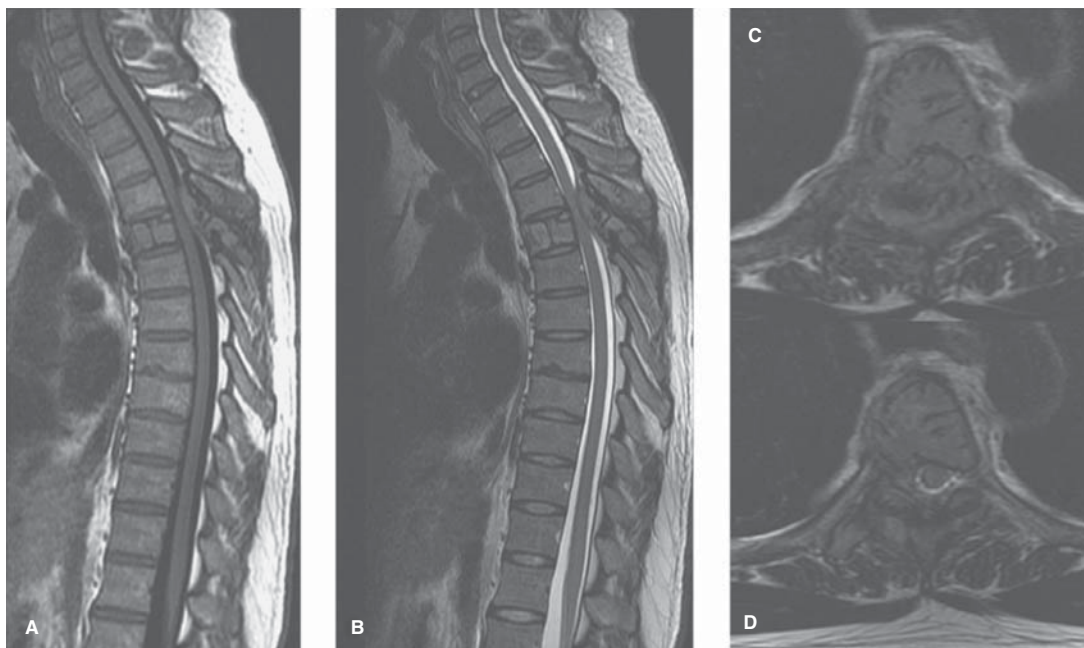


Figura 20-60. Plasmocitoma. RM secuencias eco de espín en planos sagital **A)** y **B)** y axial **C)** y **D)** con información T1 y T2. Lesión expansiva de vértebra torácica que compromete el cuerpo, el pedículo y el arco posterior con compresión medular y mielopatía.

es necesario hacer la diferenciación entre una fractura patológica debida a osteoporosis o a una neoplasia primaria. En esta discriminación es útil visualizar otras lesiones de apariencia neoplásica en las demás vértebras, o fracturas antiguas por osteoporosis. También es importante observar la morfología de la vértebra fracturada pues si se trata de una vértebra osteoporótica por lo general presenta una fractura en banda con un fragmento que se desplaza en sentido posterior hacia el canal, mientras que en los casos de fracturas secundarias a neoplasias, la apariencia es de abombamiento del reborde posterior del cuerpo vertebral (figura 20-61). Sin embargo, estos sig-

nos no siempre se cumplen y se han implementado otras técnicas para realizar esta diferenciación, como por ejemplo la resonancia magnética por difusión (Baur A *et al.*, 1998).

Otro problema diagnóstico que puede ocurrir es la diferenciación entre una lesión neoplásica y una infecciosa en la columna (Van Lom KJ *et al.*, 1988). El compromiso de los tejidos blandos prevertebrales y del disco intervertebral, y la destrucción ósea difusa con gas en las vértebras inducan más procesos infecciosos. Los procesos neoplásicos, en cambio, afectan además del cuerpo de la vértebra, el arco posterior, y el compromiso de los tejidos blandos paravertebrales es parcial o no existe.

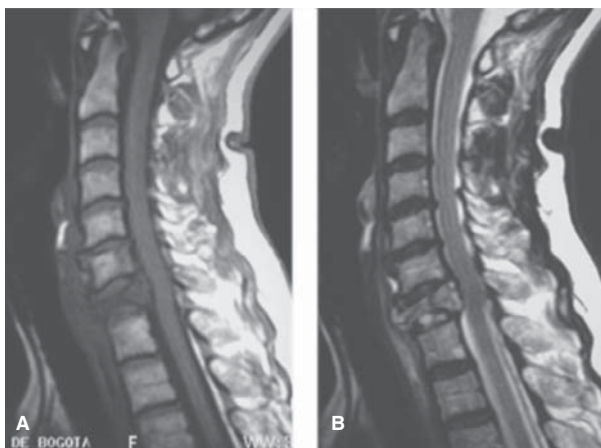


Figura 20-61. Metástasis de carcinoma de páncreas. RM eco de espín con información T1 **A)** y T2 **B)**. Fractura patológica del cuerpo vertebral C7 con alteración difusa de su señal y compresión medular.

MEDICINA NUCLEAR E IMÁGENES FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO

Se basan en la administración de fármacos que se localizan en un órgano específico y que están ligados (marcadas) con una sustancia que emite radiación, la cual es detectada por un equipo. A diferencia de otras imágenes, como los rayos X, en las que el equipo produce la señal, en los estudios funcionales de medicina nuclear la fuente de radiación es el paciente mismo y las imágenes que se obtienen son secundarias a la función del órgano, no a su estructura.

Los estudios de medicina nuclear se dividen en:

- **Procedimientos convencionales:** en los que se utilizan sustancias radiactivas que emiten fotones γ únicos y son detectados con gammacámaras. Se obtienen dife-

rentes tipos de imágenes, incluyendo tomografía, que se denomina tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU).

Para estudiar en forma no invasiva la perfusión cerebral con TCEFU se utilizan en la actualidad dos sustancias, el hexametilpropileno aminooxima (HMPAO) y el etil cisteinato dímero (ECD). Las dos sustancias están marcadas con tecnecio 99m, material radiactivo que emite fotones γ . Estas sustancias son extraídas por las neuronas en forma proporcional al flujo sanguíneo cerebral y cambian su composición de hidrofílica a lipofílica, quedan "atrapadas" dentro de las células de tal forma que muestran la perfusión cerebral del momento en que se inyectó al paciente, y no del que se adquiere el estudio. Esta característica es muy importante para el estudio de la epilepsia, como se verá más adelante.

Otras sustancias para realizar TCEFU cerebrales son el talio 201 o el sestamibi-Tc99m que se utilizan para el estudio de viabilidad en tumores cerebrales (Ziessman *et al.*, 2001).

- **Tomografía por emisión de positrones (TEP):** se utilizan sustancias radiactivas que emiten simultáneamente dos fotones γ y son detectadas por un equipo de positrones que puede estar ligado a una TC, para conformar los equipos actuales llamados TEP/CT. En éstos se practican sucesivamente, sin movilizar al paciente, una TC y a continuación la TEP para obtener imágenes fusionadas, superpuestas, proporcionando información funcional (de la TEP) e información anatómica y estructural (de la TC) (Newberg y Alavi, 2005).

Hay múltiples sustancias, moléculas, o compuestos marcados con materiales radiactivos emisores de positrones. En el ámbito experimental se utilizan en forma muy amplia. En la práctica clínica el que se utiliza en forma rutinaria es la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada con flúor 18 que emite positrones. La FDG es un análogo de la glucosa que es tomada por las células, se metaboliza y se acumula dentro de las mismas.

APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR

TCEFU y TEP

Epilepsia

Se utiliza para localizar el foco epileptógeno en pacientes con:

- Epilepsia refractaria de difícil control.
- El paciente candidato para resección de un foco epileptógeno que no se ha podido localizar con los métodos usuales.

Se puede realizar la TCEFU de perfusión cerebral (ictal, interictal) o la TEP/FDG interictal. Para la TCEFU ictal se vigila al paciente, en un ámbito hospitalario, con video-telemetría, y se inyecta la sustancia radiactiva (HMPAO o ECD) en el momento de la convulsión. Se debe esta-

bilizar al paciente y luego se hace la tomografía que, como ya se mencionó, muestra la perfusión cerebral del momento en que se inyectó el paciente durante la crisis, con hiperemia del foco epileptógeno. Esta técnica tiene alta sensibilidad y especificidad, pero implica suspender los medicamentos para que el paciente convulsione.

Para la TCEFU interictal se inyecta el radionúclido de manera intravenosa al paciente sin convulsión y el foco epileptógeno se observa como un área de disminución de la perfusión. Este procedimiento es menos sensible, los defectos de perfusión pueden ser muy pequeños y de poca intensidad, y menos específicos, pues hay otras causas de disminución de la perfusión (figura 20-62).

Con la TEP/FDG interictal se buscan también zonas de disminución de la captación, es decir hipometabólicas. Como la resolución espacial y calidad de imagen de la TEP es superior a la de la TCEFU, los estudios de la TEP interictales permiten detectar con mayor sensibilidad las zonas hipometabólicas, especialmente si están localizadas en el lóbulo temporal (figura 20-63) (Juhász y Chugani, 2003).

Demencias

El diagnóstico es clínico y las imágenes, especialmente la RM, sirven para descartar otras patologías. Tanto en el estudio de la perfusión cerebral con TCEFU, como en el del metabolismo, con TEP/FDG, se han encontrado patrones que sugieren, confirman, o hacen sospechar un tipo de demencia. Hay un paralelismo entre los cambios de la perfusión y del metabolismo y son semejantes, aunque por la mayor resolución y calidad de la TEP/FDG, ésta es el estudio de elección. La perfusión con TCEFU se puede utilizar cuando no se dispone de TEP (Silverman, 2004).

En la enfermedad de Alzheimer se encuentra disminución de la perfusión-metabolismo en la superficie posterior del cíngulo y en la corteza temporoparietal superior (figura 20-64). En casos más avanzados se compromete la corteza frontal, persistiendo metabolismo normal en la corteza visual occipital, en la corteza motora en los ganglios basales y en el cerebelo. En algunos estudios se ha reportado una sensibilidad de 94% y especificidad de 73%.

En la demencia de cuerpos de Lewy se encuentra un patrón semejante al de Alzheimer pero con hipometabolismo más acentuado en la corteza visual occipital, lo que explica las alucinaciones que presentan estos pacientes.

En la demencia frontal tipo Pick hay disminución de la relación metabolismo-perfusión frontal; hay que tener en cuenta que este patrón es menos característico que el de Alzheimer pues hay otras patologías en las que se han reportado cambios frontales, como son la depresión grave constitucional o la esquizofrenia. Un patrón con múltiples áreas aleatorias de disminución cortical del metabolismo-perfusión sugiere una demencia multiinfarto (Silverman, 2004).

Se ha utilizado también en pacientes con un déficit cognitivo mínimo en donde se ha encontrado compromiso de la corteza entorrinal, lo que lo diferencia de los controles normales, mientras que los cambios en el lóbu-

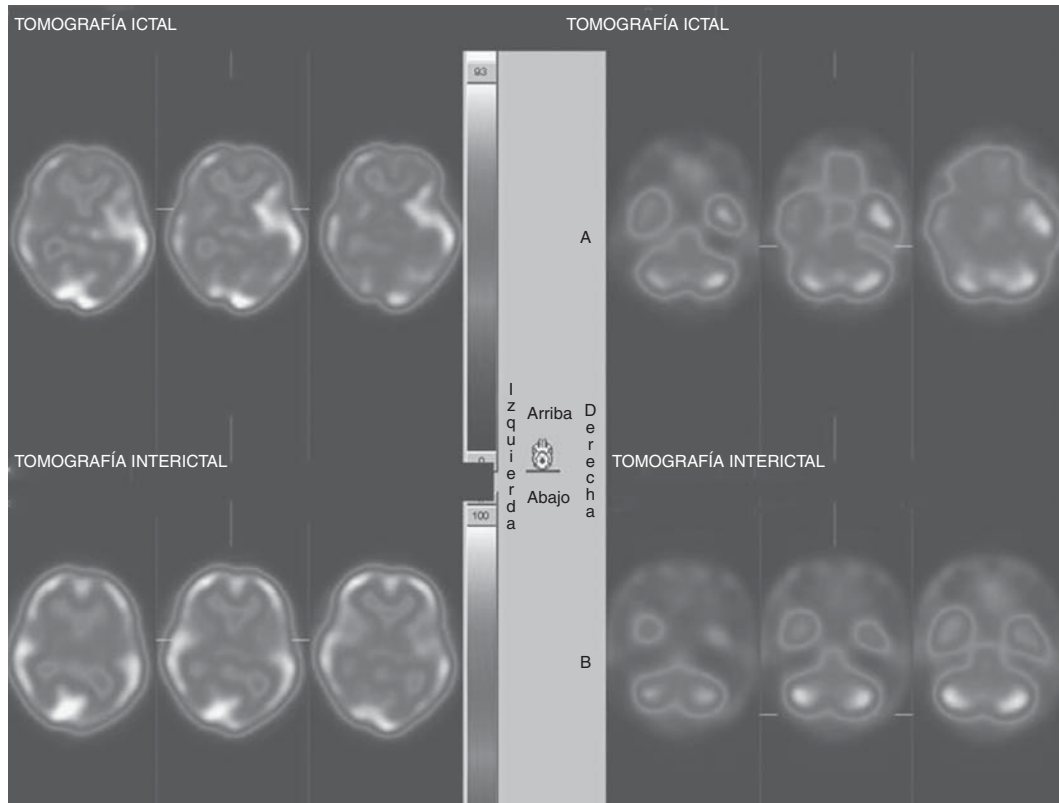


Figura 20-62. Localización de foco epileptico, cortes axiales a diferentes niveles. Estudio de perfusión cerebral (TCEFU-HMPAO-Tc99m-interictal: hipoperfusión en el lóbulo temporal izquierdo. Ictal: aumento de perfusión en el lóbulo temporal izquierdo: foco epileptógeno.

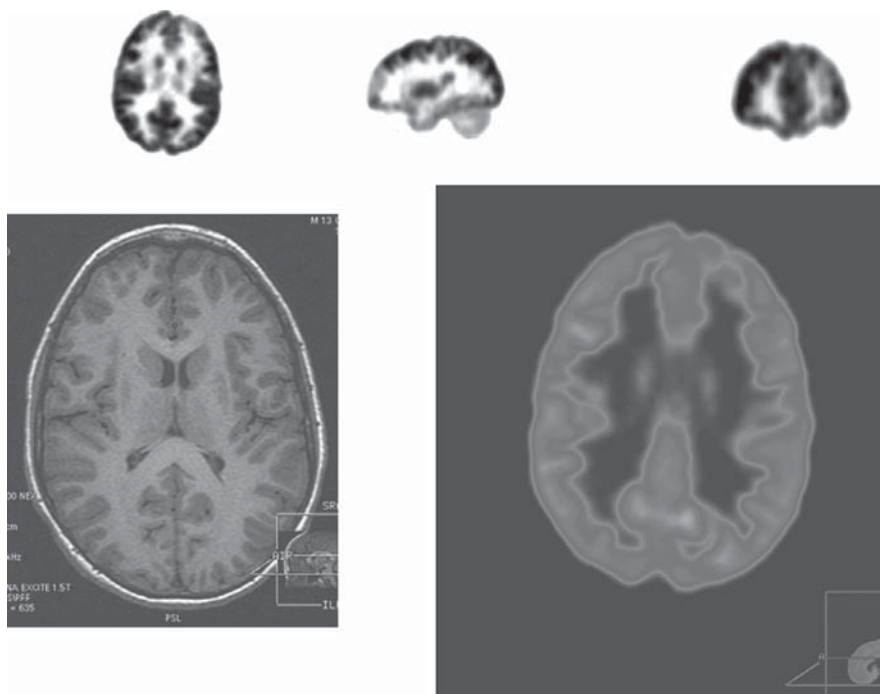


Figura 20-63. Búsqueda de foco epileptógeno. Paciente de 13 años con epilepsia de difícil manejo, candidato a cirugía. RM, sin cambios claramente anormales. TEP/FDG, disminución focal de la captación/metabolismo, frontal izquierdo.

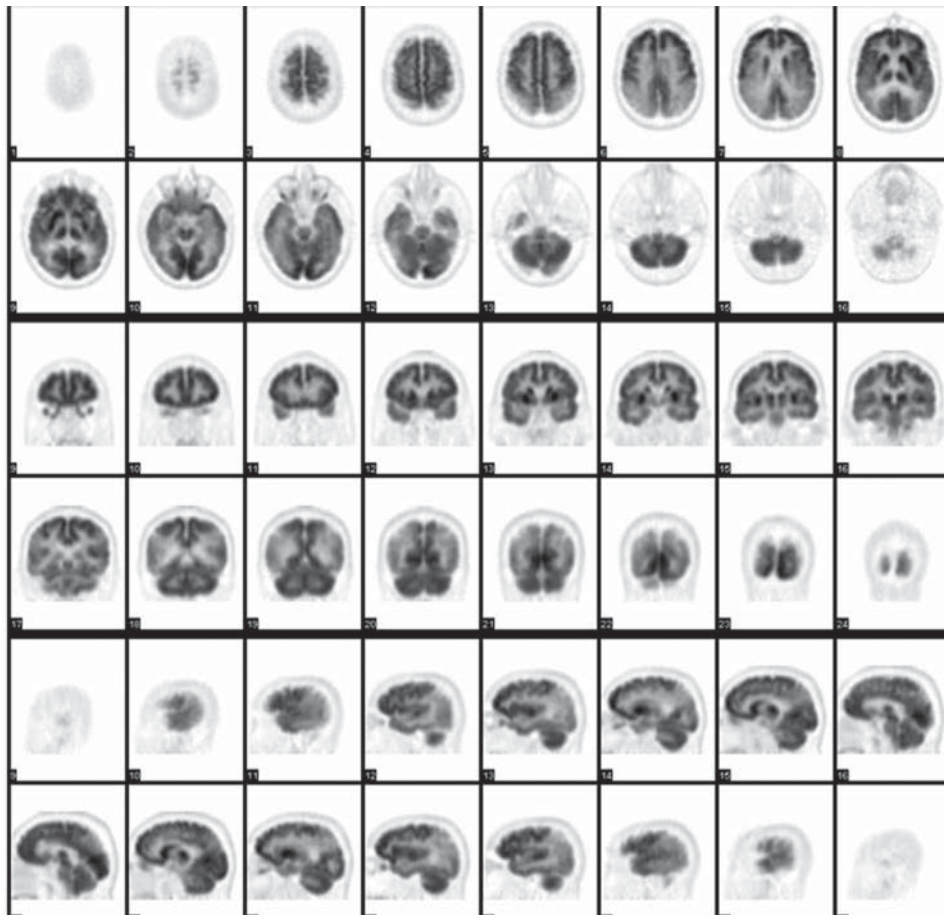
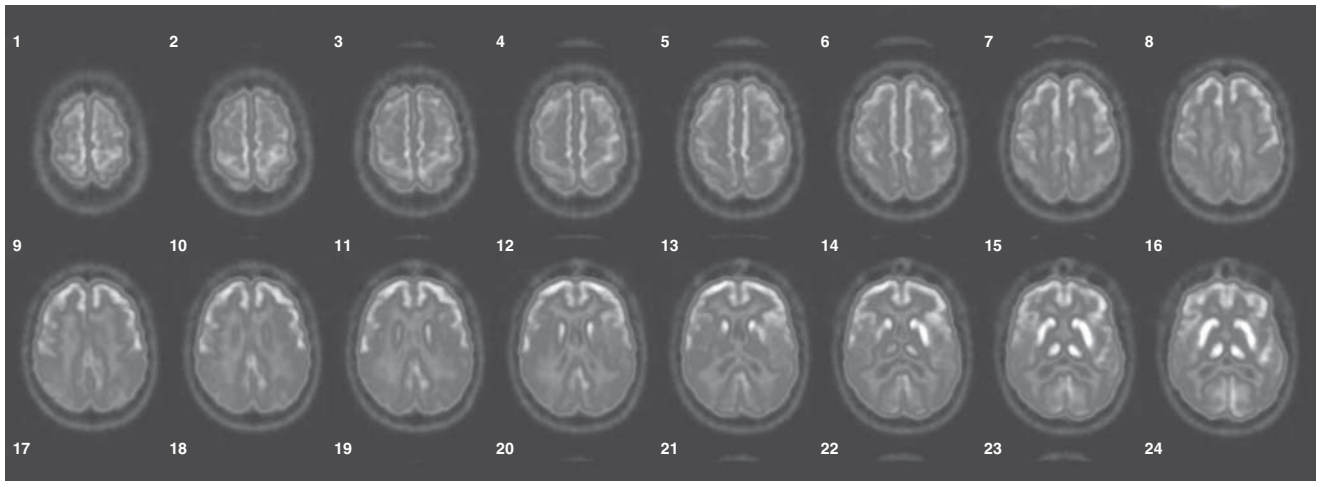


Figura 20-64. Paciente de 62 años con trastorno de la memoria. RM, atrofia usual para la edad. TEP/FDG, disminución del metabolismo parietal bilateral consistente con demencia parietal.

lo temporal, permiten la diferenciación entre los pacientes con déficit cognitivo mínimo y la enfermedad de Alzheimer, pues se observa en esta última pero no en el primero.

Tumores cerebrales (viabilidad tumoral)

Debido a que el cerebro normalmente capta intensamente el FDG, los estudios con TEP/FDG para diagnóstico de tumores, primarios o metastáticos, es menos sensible que la RM. Es posible visualizarlos cuando tienen metabolismo mayor que el de la sustancia gris que los rodea. Por otra parte, las patologías inflamatorias-infecciosas pueden también tener aumento de la captación de FDG, de tal forma que los estudios funcionales de medicina nuclear no están indicados en el estudio de tumores primarios o metastáticos del sistema nervioso.

Una aplicación de la TEP/FDG es establecer la graduación de un tumor, especialmente en los gliomas. Si la captación del tumor comparada con la de la sustancia gris y blanca es mayor de 1.5 y 0.6, respectivamente, se considera que el tumor es de alto grado. Otra posible aplicación de la TEP/FDG es ayudar a elegir el sitio más adecuado para la biopsia de un tumor, considerando que éstos pueden ser heterogéneos y se puede tomar la muestra de un sitio de necrosis o no tumoral si se guía únicamente con la imagen estructural (Hustinx R *et al.*, 2005).

La utilidad postratamiento más conocida de la medicina nuclear con radionúclidos en tumores es en aquellos casos en los que la RM no puede diferenciar con seguridad los cambios posquirúrgicos o posradiación de una

verdadera persistencia tumoral. Para hacer el diagnóstico de viabilidad tumoral se ha utilizado TCEFU con talio 201 o sestamibi-Tc99m y TEP/FDG; si el tumor o parte del mismo capta estas sustancias indica persistencia de tumor viable (figura 20-65).

Trastornos de movimiento

La mayor parte de los trastornos del movimiento están relacionados o caracterizados por disfunción dopaminérgica del circuito neuronal de los ganglios basales. Existen ciertas sustancias o moléculas, que evalúan los transportadores de dopamina, las cuales se pueden marcar con tecnecio, y que están disponibles para la práctica médica rutinaria. Se obtienen imágenes de TCEFU en los que se determina si hay captación normal, anormal unilateral o anormal bilateral en los núcleos caudados. Estos marcadores de dopa se pueden ligar también con emisores de positrones, que no están usualmente disponibles en la práctica. Éstos son indicadores *in vivo* de la integridad de las terminales presinápticas de dopamina.

Los estudios se utilizan como complemento de la clínica en casos dudosos, equívocos o de difícil diagnóstico. En la enfermedad de Parkinson, se debe utilizar DOTA marcado con tecnecio; sin embargo, la TEP/FDG es menos útil, y aunque hay varios cambios descritos, no hay un patrón específico. En la corea de Huntington se han utilizado diferentes moléculas marcadas con positrones. Con la TEP/FDG se encuentra disminución de la captación en los núcleos de la base, caudado y putamen (figura 20-66).

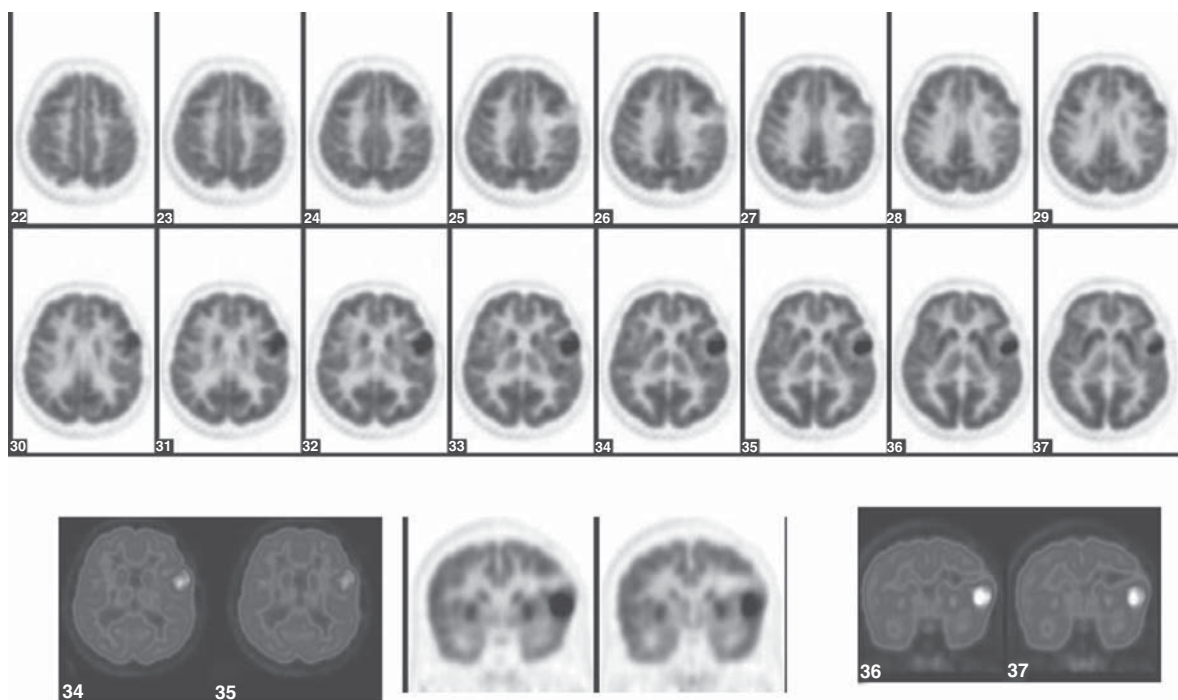


Figura 20-65. Paciente de 35 años con astrocitoma frontal izquierdo, hace 5 años cirugía, radioterapia. De nuevo síntomas: RM no conclusiva, ¿recidiva comparada con radionecrosis? TEP-FDG: aumento de la captación, tumor viable en la superficie posterior de la masa residual.

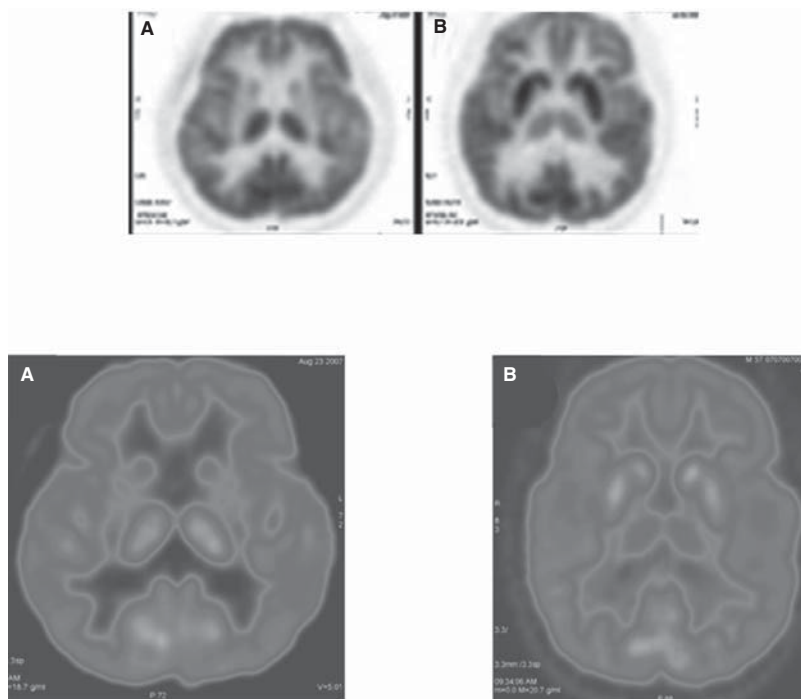


Figura 20-66. Trastornos de movimiento. TEP/FDG axial. **A)** Paciente con corea de Huntington: disminución grave de la captación en el putamen y núcleo caudado. Aumento relativo del metabolismo en el tálamo. **B)** Paciente normal. Captación normal en el núcleo caudado, putamen y tálamo.

Confirmación de muerte cerebral

El diagnóstico se hace por clínica. La evaluación de la perfusión intracerebral es una prueba para confirmarla en caso de dudas o cuando se desea confirmarla especialmente en donantes de órganos. Se utilizan los marcadores de perfusión ya mencionados en los que no se observa perfusión intracerebral.

Cisternogammagrafía

Consiste en la administración por punción lumbar de una sustancia radiactiva intratecal para observar la hidrodinámica del LCR. Las aplicaciones más conocidas son el estudio de la hidrocefalia de presión normal y la localización de "escapes" o fistulas de LCR.

REFERENCIAS

- Albers GW, Amarencu P *et al.*: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):483S-512S.
- Al-Okaili RN, Krejza J *et al.*: Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy-initial experience. *Radiology* 2007;243(2):539-550.
- Astrup J, Siesjo BK *et al.*: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12(6):723-725.
- Atlas SW, Lavi E: *Scott Atlas MRI of the brain and spine in CD-ROM*, chapter 10, Intra-axial Brain Tumors, Lippincott-Raven publishers.
- Atlas SW, Lavi E: *Scott Atlas MRI of the brain and spine in CD-ROM*, chapter 16, Intracranial Infection, Lippincott-Raven publishers.
- Bangert B, Ross J: Arachnoiditis affecting the lumbosacral spine. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):517-524.
- Barber PA, Darby DG *et al.*: Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999;30(10):2059-2065.
- Baron JC: Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 1):2-8.
- Baur A, Stabler A *et al.*: Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998;207(2):349-356.
- Bazan III C: Imaging of lumbosacral spine neoplasms. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):591-608.
- Bermúdez S, Charry M: Quistes sinoviales o gangliones en la columna lumbar. Hallazgos en resonancia magnética. *Revista Col de Radiología* 1998;9(1):275-279.
- Bermúdez S, Morillo A *et al.*: Validación de criterios diagnósticos de Esclerosis múltiple con Resonancia Magnética. *Revista Col de Radiología* 2003;14(2):1348-1355.
- Berzin T, Lev M *et al.*: CT perfusion scanning with deconvolution analysis: prediction of final infarct size in hyperacute stroke [abstract]. *Stroke* 2001;32:317.
- Bonneville F, Savatovsky J *et al.*: Imaging of cerebellopontine angle lesions: an update. Part 1: enhancing extra-axial lesions. *Eur Radiol* 2007;17(10):2472-2482.

- Bourekas EC, Wildenhain P et al.:** The dural tail sign revisited. *Am J Neuroradiol* 1995;16(7):1514-1516.
- Bundschuh CV, Stein L et al.:** Distinguishing between scar and recurrent herniated disk in postoperative patients: value of contrast-enhanced CT and MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1990;11(5):949-958.
- Butler D, Trafimow JH et al.:** Discs degenerate before facets. *Spine* 1990;15(2):111-113.
- Cha S:** Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol* 2006;27(3):475-487.
- Clark WM, Albers GW et al.:** The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke* 2000;31(4):811-816.
- Coban A, Gurses C et al.:** Sporadic Multiple Cerebral Cavernomatosis: Report of a Case and Review of Literature. *Neurologist* 2008;14(1):46-49.
- Cognard C, Gobin YP et al.:** Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 1995;194(3):671-80.
- Colquhoun IR, Rawlinson J:** The significance of haematomas of the basal ganglia in closed head injury. *Clin Radiol* 1989;40(6):619-621.
- Czervionike L:** Lumbar intervertebral disc disease. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):465-485.
- do Amaral LL, Ferreira RM et al.:** Neurocysticercosis: evaluation with advanced magnetic resonance techniques and atypical forms. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(2):127-144.
- Echerverri A, Vargas S:** Esclerosis múltiple pseudotumoral. *Revista Col de Radiología* 2003;14(2):1356-1359.
- Eng J, Chanmugam A:** Examining the role of cranial CT in the evaluation of patients with minor head injury: a systematic review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(2):273-282.
- Falcone S, Post MJ:** Encephalitis, cerebritis, and brain abscess: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10(2):333-353.
- Fardon DF, Milette PC:** Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine* 2001;26(5):E93-E113.
- Firooznia H, Rauschnig W:** Normal correlative anatomy of the lumbosacral spine and its contents. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):411-423.
- Flaherty A:** *The Massachusetts General Hospital Handbook of Neurology*, Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Fox SH, Tanenbaum LN et al.:** Future directions in CT technology. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8(3):497-513.
- Fraser JF, Riina H et al.:** Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future. *Neurosurgery* 2006;59(6):1157-1166, discussion 1166-1167.
- Gleason S, Furie KL et al.:** Potential influence of acute CT on in patient costs in patients with ischemic stroke. *Acad Radiol* 2001;8(10):955-964.
- Go JL, Kim PE et al.:** Fungal infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10(2):409-425.
- Gonzalez C, Bermúdez S:** *Imaging of cranioencephalic trauma. Minor Head Trauma Assesment Manangement, and rehabilitation*, New York, Berlin, Springer-Verlag. 1993;1:33-67.
- Gonzalez R, Hirsch J et al.:** *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*, Berlin, Germany, Springer-Verlag, 2006
- Hacke W, Albers G et al.:** The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36(1):66-73.
- Hagiwara N, Kamouchi M et al.:** Dissection of bilateral intracranial vertebral artery with basilar artery involvement: a case report of a patient free from neurological deficits. *Intern Med* 2007;46(17):1467-1470.
- Hammoud DA, Wasserman BA:** Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12(2):205-216.
- Hardman JM, Manoukian A:** Pathology of head trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12(2):175-187, vii.
- Haughton VM:** Anatomy of cervical spine. *Neuroimaging Clin N Am* 1995;5(3):309-320.
- Hsu KY, Zucherman JF et al.:** Lumbar intraspinal synovial and ganglion cysts (facet cysts). Ten-year experience in evaluation and treatment. *Spine* 1995;20(1):80-89.
- Hustinx R, Pourdehnad M et al.:** PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis. *Radiol Clin North Am* 2005;43(1):35-47.
- Jensen MC, Brant-Zawadzki MN et al.:** Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994;331(2):69-73.
- Johnson MH, Lee SH:** Computed tomography of acute cerebral trauma. *Radiol Clin North Am* 1992;30(2):325-352.
- Jones TH, Morawetz RB et al.:** Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54(6):773-782.
- Juhasz C, Chugani HT:** Imaging the epileptic brain with positron emission tomography. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(4):705-716, viii.
- Kanamalla US, Ibarra RA et al.:** Imaging of cranial meningitis and ventriculitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10(2):309-331.
- Kido DK, Tong K et al.:** How different MR imaging criteria relate to the diagnosis of multiple sclerosis and its outcome. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(2):265-272, xi.
- Kidwell CS, Chalela JA et al.:** Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292(15):1823-1830.
- Klucznik RP, Carrier DA et al.:** Placement of a ferromagnetic intracerebral aneurysm clip in a magnetic field with a fatal outcome. *Radiology* 1993;187(3):855-856.
- Koeller KK, Rushing EJ:** From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23(6):1613-1637.
- Koeller KK, Rushing EJ:** From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24(6):1693-1708.
- Koeller KK, Rushing EJ:** From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25(6):1669-1688.
- Koeller KK, Sandberg GD:** From the archives of the AFIP. Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22(6):1473-1505.
- Koeller KK, Smirniotopoulos JG et al.:** Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1997;17(6):1497-1526.
- Koenig M, Klotz E et al.:** Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998;209(1):85-93.
- Koroshetz WJ, Lev MH:** Contrast computed tomography scan in acute stroke: "You can't always get what you want but...you get what you need". *Ann Neurol* 2002;51(4):415-416.

- Kwee RM, Kwee TC:** Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007;27(4):1071-1086.
- Larsen DW:** Traumatic vascular injuries and their management. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12(2):249-269.
- Lee SH, Kwon SJ et al.:** Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke. Topographical distribution in the supratentorial area. *J Neurol* 2004;251(10):1183-1189.
- Leite C, Barbosa A Jr. et al.:** Viral diseases of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(2):189-212.
- Lev MH, Farkas J et al.:** CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(4):520-528.
- Linn J, Ertl-Wagner B et al.:** Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *Am J Neuroradiol* 2007;28(5):946-952.
- Major N, Helms C:** Central and forminal stenosis of the lumbar spine. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):557-566.
- Markus R, Reutens DC et al.:** Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain* 2004;127(Pt 6):1427-1436.
- Maschke M, Kastrup O et al.:** Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):475-480.
- Masters SJ, McClean PM et al.:** Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med* 1987;316(2):84-91.
- McDonald WI, Compston A et al.:** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-127.
- Modic MT, Ross JS:** Lumbar degenerative disk disease. *Radiology* 2007;245(1):43-61.
- Modic MT, Steinberg PM et al.:** Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):193-199.
- Molyneux A, Kerr R et al.:** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1267-1274.
- Morillo A, Díaz O et al.:** *Angiografía rotacional tridimensional en la evaluación de la circulación craneocervical*. XXVIII Congreso Nacional de la SERAM, XXIII Congreso Interamericano de Radiología, Zaragoza, España.
- Moseley ME, Kucharczyk J et al.:** Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am J Neuroradiol* 1990;11(3):423-429.
- Murphey MD, Andrews CL et al.:** From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16(5):1131-1158.
- Murphy KJ, Brunberg JA:** Orbital plain films as a prerequisite for MR imaging: is a known history of injury a sufficient screening criterion? *Am J Roentgenol* 1996;167(4):1053-1055.
- Nabavi DG, Cenic A et al.:** CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999;213(1):141-149.
- Newberg AB, Alavi A:** The role of PET imaging in the management of patients with central nervous system disorders. *Radiol Clin North Am* 2005;43(1):49-65.
- Noujaim SE, Rossi MD et al.:** CT and MR imaging of neurocysticercosis. *Am J Roentgenol* 1999;173(6):1485-1490.
- Núñez S, Patiño E et al.:** Estudio de la siringomielia por resonancia magnética. *Revista Col de Radiología* 1989;1(1):28-31.
- Osborn A:** *Diagnostic Neuroradiology*, chap. 7, Intracranial hemorrhage, St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, Mosby, 1994;1:154-198.
- Osborn A:** *Diagnostic Neuroradiology*, chap. 13, Astrocytomas and other glial neoplasms, St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, Mosby, 1994;1:529-578.
- Osborn A:** *Diagnostic Neuroradiology*, chap. 16, Infections of the brain and its linings, St Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, Mosby, 1994;1:673-715.
- Pasman P, Twijnstra A et al.:** The value of skull radiography in patients with head trauma. *J Belge Radiol* 1995;78(3):169-171.
- Peebles TR, Vieco PT:** Intracranial developmental venous anomalies: diagnosis using CT angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(4):582-586.
- Qureshi AI, Turhim S, Broderick JP et al.:** Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Eng J Med* 2001;344:1450-1460.
- Rauch R, Jinkins R:** Lumbosacral spondylolisthesis associated with spondylolysis. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):543-555.
- Resnick D, Niwayama G:** *Diagnosis of bone and joint disorders*, chap. 44, Degenerative disease of the spine, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company, 1998;3:1481-1561.
- Resnick D, Niwayama G:** *Diagnosis of bone and joint disorders*, chap. 45, Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Ankilosing hiperostosis of Forestier and Rotesquero, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company, 1988;3:1563-1602.
- Riffiths H et al.:** Disease of the lumbosacral facet joints. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):567-575.
- Ropper AH, Brown RH et al.:** Infections of the Nervous System (Bacterial, Fungal, Spirochetal, Parasitic) and Sarcoidosis. En: Ropper AH, Brown RH (editores): *Adams & Victor's Principles of Neurology*, 8th. ed. New York: McGraw-Hill 2005.
- Rosenbaum AE, Rosenbloom SB:** Meningiomas revisited. *Semin Roentgenol* 1984;19(1):8-26.
- Ross JS:** Myelopathy. *Neuroimaging Clin N Am* 1995;5(3):367-384.
- Ruggieri P:** Cervical radiculopathy. *Neuroimaging Clin of North Am* 1995;5(3):349-366.
- Russell EJ:** Computed tomography and myelography in the evaluation of cervical degenerative disease. *Neuroimaging Clin N Am* 1995;5(3):329-348.
- Schaefer PW, Roccatagliata L et al.:** First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *Am J Neuroradiol* 2006;27(1):20-25.
- Schramm P, Schellinger PD et al.:** Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002;33(10):2426-2432.
- Schwamm LH, Rosenthal ES et al.:** Hypoattenuation on CT angiographic source images predicts risk of intracerebral hemorrhage and outcome after intra-arterial reperfusion therapy. *Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1798-1803.

- Shah GV:** Central nervous system tuberculosis: imaging manifestations. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10(2):355-374.
- Shetty SK, Lev MH:** CT perfusion in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15(3):481-501, ix.
- Shuangshoti S, Netsky MG:** Xanthogranuloma (xanthoma) of choroid plexus. The origin of foamy (xanthoma) cells. *Am J Pathol* 1966;48(3):503-533.
- Silverman DH:** Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45(4):594-607.
- Simon JH:** Update on multiple sclerosis. *Radiol Clin North Am* 2006;44(1):79-100, viii.
- Sklar E et al.:** Imaging of infection of the lumbosacral spine. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):577-590.
- Smith WS, Sung G et al.:** Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36(7):1432-1438.
- Spetzler RF, Martin NA:** A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65(4):476-483.
- Sullivan TP, Jarvik JG et al.:** Follow-up of conservatively managed epidural hematomas: implications for timing of repeat CT. *Am J Neuroradiol* 1999;20(1):107-113.
- Szypryt EP, Hardy JG et al.:** A comparison between magnetic resonance imaging and scintigraphic bone imaging in the diagnosis of disc space infection in an animal model. *Spine* 1988;13(9):1042-1048.
- Taber KH, Cortelli P et al.:** The expanding role of imaging in prion disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(4):371-376.
- Takahashi M, Shimomura O et al.:** Comparison of magnetic resonance imaging with myelography and computed tomography myelography in the diagnosis of lumbar disc herniation. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):487-498.
- Thurnher MM, Cartes-Zumelzu F et al.:** Demyelinating and infectious diseases of the spinal cord. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17(1):37-55.
- Toutant SM, Klauber MR et al.:** Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous predictors of outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1984;61(4):691-694.
- Van Lom KJ, Kellerhouse LE et al.:** Infection versus tumor in the spine: criteria for distinction with CT. *Radiology* 1988;166(3):851-855.
- Van Tassel P, Cure JK:** Nonneoplastic intracranial cysts and cystic lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16(3):186-211.
- Vidal JA, Murphey MD:** Primary tumors of the osseous spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2007;15(2):239-255, vii.
- von Kummer R, Allen KL et al.:** Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205(2):327-333.
- Waldron JS, Cha S:** Radiographic features of intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17(1):13-19.
- Warnock N, Yuh W:** Magnetic resonance imaging in the discrimination of benign from malignant disease of the lumbosacral vertebral column. *Neuroimaging Clin of North Am* 1993;3(3):609-623.
- Whiteley W, Al-Shahi Salman R:** Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006;355(25):2704-2705; author reply 2705.
- Wintermark M, Flanders AE et al.:** "Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37(4):979-985.
- Wintermark M, Maeder P et al.:** Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001;11(7):1220-1230.
- Wintermark M, Reichhart M et al.:** Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51(4):417-432.
- Wolstenholme J, Rivero-Arias O et al.:** Treatment pathways, resource use, and costs of endovascular coiling versus surgical clipping after aSAH. *Stroke* 2008;39(1):111-119.
- Wright D, Schneider A et al.:** Central nervous system opportunistic infections. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7(3):513-525.
- Yamada S, Takagi Y et al.:** Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007;107(5):965-972.
- Zee CS, Go JL:** CT of head trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8(3):525-539.
- Zee CS, Hovanessian A et al.:** Imaging of sequelae of head trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12(2):325-338, ix.
- Ziessman H, O'Mailley J et al.:** Central Nervous System. *Nuclear Medicine The Requisites*. 2001;417-449.
- Zimmerman RA, Bilaniuk LT et al.:** Computed tomography of pediatric head trauma: acute general cerebral swelling. *Radiology* 1978;126(2):403-408.

Traumatismo craneoencefálico

José Nel Carreño R., Adriana Páez

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las eventualidades más frecuentes en la práctica de la neurocirugía. Por desgracia, debido a la prevalencia de ideas prefijadas con respecto a esta enfermedad, los conceptos de reanimación tan bien establecidos por el curso avanzado de apoyo vital en trauma (ATLS) del Colegio Americano de Cirujanos suelen ser pasados por alto en presencia de un traumatismo craneoencefálico grave y las prioridades son omitidas con serias consecuencias para la supervivencia de los pacientes. Por tanto, conocer los diferentes tipos de lesiones intracraneales sufridas por los pacientes y el manejo inicial y avanzado de la enfermedad es prioritario si se pretende disminuir la morbimortalidad que sigue siendo inaceptablemente alta. Debido a la adopción de las guías de la *Brain Trauma Foundation* la reducción de la mortalidad ha sido de 50 a 25% a lo largo de los últimos 30 años (Brain Trauma Foundation, 2007) con un impacto positivo desde la introducción de dichas guías en su primera versión. Estas guías han logrado su impacto debido a un abordaje comprensivo y lógicamente secuencial de los fenómenos que siguen al impacto inicial y que son los verdaderos causantes de la muerte y discapacidad.

Salvo en las lesiones craneoencefálicas masivas, la mayoría de los pacientes con TCE grave no fallecen en el sitio del accidente, sino horas o días después, como consecuencia de la hipertensión endocraneal, la isquemia y la pérdida del control vascular generada por los dos anteriores. Por tanto, el TCE grave sí proporciona una oportunidad de tratamiento y protección tendiente a disminuir las secuelas. Sin embargo, para que las intervenciones sean efectivas deben ser oportunas, agresivas, adecuadas al estado del paciente y estrechamente vigiladas. No sólo se debe hacer un seguimiento estricto del flujo sanguíneo y la presión intracraneal (figura 21-1) sino que el cuidado crítico de estos enfermos obliga a un abordaje de su balance hidroelectrolítico, nutricional, hemodinámico y respiratorio para optimizar todas las variables extracerebrales que tienen repercusión notable sobre la vida y la función.

Se debe partir del principio de que el paradigma del paciente neurocrítico es el individuo con TCE, básica-

mente porque la enfermedad tiene graves repercusiones tanto a nivel cerebral propiamente dicho, como a nivel sistémico. A nivel local el TCE se asocia a un incremento de la presión intracraneal que disminuye la presión de perfusión cerebral (PPC = PAM - PIC) (Carreño, 2006) y por ende compromete gravemente el aporte de oxígeno cerebral. La mayor parte de las lesiones secundarias, en especial la hipoxia (45.6%) y la hipotensión (34.6%) ocurren en el sitio del accidente (Carreño, 2006) e incrementan de manera grave la mortalidad del evento traumático (Hutchinson, 2000; Macmillan, 2000). Por tanto, según las guías del *Brain Trauma Foundation* de manejo prehospitalario del TCE (Gabriel, 2000) la presencia de estas dos complicaciones en el transporte de los pacientes gravemente traumatizados es un fuerte predictor de mal pronóstico con nivel de evidencia IIC. Así las cosas, el primer paso en el manejo del paciente con traumatismo craneoencefálico es completar la reanimación sistémica

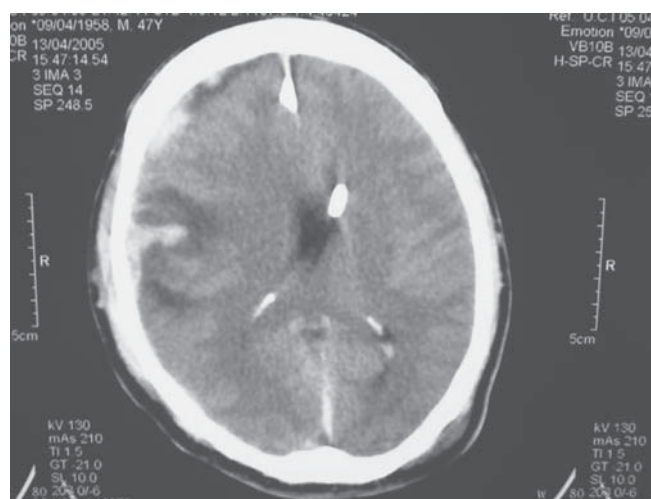


Figura 21-1. Nótese la colocación del catéter en el ventrículo lateral derecho en un paciente con TCE grave y múltiples lesiones contusas hemisféricas izquierdas.

antes de continuar con el estudio del cerebro y el manejo de la hipertensión endocraneal (nivel de evidencia IIC). De nuevo se debe hacer énfasis en que el ABC del curso avanzado de apoyo vital en trauma (ATLS) sigue siendo el algoritmo prudente y necesario a seguir en pacientes con TCE grave.

Sin embargo, no son éstas las únicas causas de lesión cerebral. La hipercapnia e hipocapnia, hiperglucemia e hipoglucemia, hiponatremia, hipertermia e hipoprotei-nemia en conjunto con la hipoxia y la hipotensión han sido llamadas las 9 H mortales en el trauma, pues todas suman para empeorar el pronóstico cerebral al afectar alguno de los sustratos metabólicos o la perfusión cerebral de oxígeno (Hutchinson, 2000; Carreño, 2006).

1. **Hipoxia:** el cerebro es 100% dependiente de la glucólisis aeróbica, por tanto, privarlo del combustible oxidativo por excelencia es obligarlo a realizar un metabolismo anaeróbico, que no sólo es ineficiente en la producción de energía (2 moles de ATP comparados con 38 por la vía aeróbica) sino que deja como producto de desecho, ácido láctico que disminuye el pH intracelular, desacoplando los diferentes complejos enzimáticos citosólicos.
2. **Hipotensión:** aunque en condiciones normales la autorregulación vascular cerebral es capaz de mantener un flujo sanguíneo cerebral (FSC) estable a diferentes valores de presión de perfusión cerebral (PPC), después del traumatismo esta capacidad se pierde convirtiendo al FSC dependiente de la PPC. Así pues, la hipotensión se traduce en un decremento lineal de la perfusión tornando isquémico el tejido cerebral distal.
3. **Hipercapnia:** los aumentos de la PCO_2 producen vasodilatación cerebral lo cual conduce al aumento del volumen vascular cerebral (VVC) y por ende, al ocupar un espacio dentro de un cerebro turgente, aumenta la presión intracraneal. De manera directa la hipertensión intracraneal disminuye la PPC y empeora la isquemia cerebral.
4. **Hipocapnia:** desafortunadamente durante muchos años fue paradigma de tratamiento, la hiperventilación del paciente con TCE, fundamentado en el efecto fisiológico que tiene la disminución de la PCO_2 sobre el diámetro de los vasos sanguíneos cerebrales. Solo recientemente, después de varios estudios prospectivos se ha podido identificar que la hiperventilación, en especial durante las primeras horas del traumatismo, conduce a un empeoramiento de la isquemia puesto que el efecto vasoconstrictor aumenta la resistencia vascular periférica y disminuye el FSC.
5. **Hiperglucemia:** si bien es cierto que la hiperglucemia hace parte de la respuesta metabólica al estrés, cifras por encima de 200 mg/dL son deletéreas ya que aportan sustrato en exceso para la glucólisis anaeróbica empeorando la lactoacidosis. Los estudios experimentales han podido mostrar que esta hiperglucemia es mucho más lesiva que la hipoglucemia.
6. **Hipoglucemia:** independientemente de lo lesivo que puede ser la hiperglucemia, no es menos cierto que la ausencia de sustrato metabólico conduce a la falla ener-

gética irreversible ya que la neurona es incapaz de oxidar otros metabolitos como cuerpos cetónicos o aminoácidos.

7. **Hiponatremia:** durante las fases iniciales del traumatismo se produce el fenómeno conocido como cerebro perdedor de sal que se caracteriza por una marcada natriuresis, inducida por aumentos en la secreción hipotalámica del péptido natriurético B, lo que en consecuencia produce hiposmolaridad hiponatrémica. Este trastorno de la osmolaridad sérica ocasiona un aumento del flujo transcápilar de líquido, empeorando el edema cerebral y la hipertensión endocraneal.
8. **Hipertermia:** por cada grado centígrado, la tasa de consumo metabólico de oxígeno aumenta entre 13 a 17%. Esto, en presencia de un cerebro hipermetabólico y dependiente de perfusión lo pone en un grave riesgo, pues al aumentar su tasa metabólica puede desacoplarse a la curva de aporte-consumo induciendo la llamada hipoxia hipermetabólica.
9. Por último, debido al hipermetabolismo generado por el traumatismo, la hipoalbuminemia aparece tan rápido como un paciente quemado en gran extensión. Esta disminución del potencial coloidoncótico del plasma aumenta el flujo transcápilar de líquido empeorando el edema cerebral (Carreño, 2006; Yanagawa, 2000).

Independientemente de las razones que motiven la consulta del politraumatizado a urgencias y del órgano afectado, siempre se deben seguir los criterios del Colegio Americano de Cirujanos en el ATLS para iniciar la reanimación. El TCE grave no es una excepción. En ese orden de ideas es también importante iniciar con una adecuada protección de la vía aérea, asegurar la ventilación y la circulación antes de preocuparse por el examen neurológico. De igual manera éste no tiene ninguna validez hasta que no se hayan completado las maniobras de reanimación inicial que aseguren un adecuado aporte de oxígeno al cerebro y por ende se pueda presuponer una función neurológica apta para ser evaluada. La reanimación del paciente neurotraumatizado empieza desde la atención prehospitalaria. Así como se estableció previamente, si son la hipotensión y la hipoxia los principales enemigos del cerebro lesionado, es deber de quien transporta al paciente evitar estas dos calamidades. En principio la saturación de oxígeno debe ser siempre superior a 92% y para ello se deben utilizar todas las maniobras necesarias. Aunque durante muchos años se preconizó la intubación orotraqueal en el campo como manera efectiva de control del TCE, la literatura reciente sobre el tema ha mostrado gradualmente que ésta no es una estrategia aceptable por los riesgos y la demora que implica. En su trabajo del año 2000, Sloane *et al.*, mostraron que la intubación orotraqueal en el campo incrementaba el riesgo de neumonía posterior en estos enfermos (Sloane, 2000). En ese mismo año, Murria, en el *Journal of Trauma* (Murray, 2000) mostró que la intubación en el campo incrementaba la mortalidad en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. En niños, Cooper también pudo mostrar que la ventilación con mascarilla tipo Ambu tenía, a largo plazo, los mismos beneficios que la ventilación con intubación orotraqueal después del incidente (Cooper, 2001). Por

importantes que fueran estos estudios al ser todos no controlados no alcanzaban nivel de evidencia mayor de IV. Por tanto, sólo hasta la publicación del trabajo de Bochicchio en el 2003 se logró mostrar con un nivel de evidencia IIC al ser un estudio clínico controlado pero abierto, que la intubación orotraqueal en el campo, incrementaba la morbilidad, la incidencia de neumonía y demoraba la resolución quirúrgica de la lesión (Bochicchio, 2003).

Desde el punto de vista práctico en el campo es fundamental, para mantener la oxigenación no sólo suministrar oxígeno suplementario sino despejar las vías aéreas, tanto de cuerpos extraños como de tejido propio del paciente (lengua o dientes) que tienden a obstruirlas tras la pérdida de la conciencia. La triple maniobra puede ser necesaria pero recordando que una gran proporción de traumatismos craneoencefálicos graves cursan de manera concomitante con lesión de la columna cervical. Por eso en la medida de lo posible en esta maniobra se debe evitar la hiperextensión, convirtiéndola en una doble maniobra (luxación anterior de la mandíbula y apertura de la boca). Si a pesar de ello el paciente mantiene respiración ruidosa que sugiera obstrucción de la orofaringe se puede intentar pasar una cánula orofaríngea (nunca nasofaríngea y especialmente si hay signos de fractura de la base del cráneo como tipo "ojos de mapache", de Battle, epistaxis o rinoliquia u otoliquia).

Si el paciente vomita es necesario intubar recurriendo a una secuencia rápida con succinilcolina 1 a 1.5 mg/kg previa dosis despolarizante de rocuronio de 0.01 mg/kg. Antes del relajante muscular se debe colocar una dosis de 1.5 mg/kg de lidocaína e iniciar un opioide (fentanil, 2 a 10 µg en bolo) (Blandam, 2003). Cuando el paciente se encuentre en un buen plano (aproximadamente 20 seg después) se procede a intubar aplicando la maniobra de Sellick con protección de la columna cervical. Durante todo el procedimiento se debe tratar con mascarilla tipo Ambu para mantener una saturación por encima de 90%.

En el ambiente hospitalario la reanimación debe continuar en una forma ordenada y segura. Para ello el algoritmo del Colegio Americano de Cirujanos es absolutamente válido. Al comenzar por la A, el médico tratante debe asegurarse que la vía aérea está permeable y si no lo está se debe procurar una vía aérea definitiva. Al respecto, los criterios de intubación orotraqueal son los mismos que se utilizan para cualquier trauma y comprenden los criterios de ventilación (taquipnea, disociación toracoabdominal, somnolencia, hipercapnia, edad mayor de 55 años o uso de músculos accesorios de la respiración) y oxigenación (desaturación persistente a pesar de incrementos de la fracción inspirada de oxígeno e hipoxemia con presión arterial de oxígeno menor de 50). Sin embargo, en el caso de los pacientes con TCE también son importantes los criterios neurológicos para decidir abordar la vía aérea. En este sentido el estado de conciencia y la capacidad de proteger la vía aérea son condiciones determinantes en cuanto a la intubación orotraqueal. Por tanto, los pacientes con escala de coma de Glasgow menor de 8 o pacientes con deterioro progresivo de más de dos puntos en la escala de Glasgow o las crisis convulsivas subintrales o estado convulsivo deben ser intubados (Knuth, 2005).

Una vez iniciada la ventilación mecánica la meta es la de obtener una saturación por pulsoximetría mayor de 90% y evitar, a toda costa, lo que antaño fuera una de las estrategias más usadas en la ventilación de los pacientes neurocríticos: la hiperventilación (Knuth, 2005). Desde hace varios años se sabe con nivel de evidencia IA que la hiperventilación en pacientes neurocríticos empeora el pronóstico y, por tanto, está contraindicada en su totalidad (Gabriel, 2000). Fisiológicamente la hiperventilación, sí reduce el volumen vascular cerebral pues produce vasoconstricción refleja. De hecho como fue demostrado por Coles *et al.* (Coles, 2002) la hiperventilación así sea moderada efectivamente mejora la presión de perfusión cerebral (PPC) y disminuye la presión intracraneal (PIC) pero a expensas de una caída notable del flujo sanguíneo cerebral (de 31 ± 1 a 23 ± 1 mL/100 g/min) independiente de la mejoría en la PIC y la PPC. Esta caída del volumen vascular cerebral y el flujo sanguíneo cerebral incrementa de manera drástica la cantidad de tejido sometido a estrés isquémico.

Este estrés isquémico se produce por el incremento de la resistencia vascular cerebral al flujo ocasionado por la vasoconstricción refleja producida por la hipocapnia. Lo que empeora la situación es que, como lo mostraron Kelly y Martin en su estudio clásico de 1997 (Kelly, 1997), durante las primeras 24 h, la velocidad de flujo en la arteria cerebral media medida por Doppler transcraneal está disminuida por un bajo flujo sanguíneo cerebral. Esto en conclusión significa que hay un estado de hipoperfusión cerebral que, al ser sometido a hiperventilación indudablemente empeorará el fenómeno isquémico. Por tanto, la meta de la ventilación es la de mantener los pacientes normocápnicos además de normoxémicos. Esta meta no sólo se debe mantener durante las primeras 24 h sino durante el manejo de todo el cuidado crítico del paciente neurotraumatizado debido a que mientras persista la hipertensión endocraneal habrá tejido cerebral en riesgo de isquemia.

Para el cerebro traumatizado la hipotensión es un peor enemigo que la hipoxia. Hay que recordar que la presión de perfusión cerebral se debe a la resta de la presión intracraneal y la presión arterial media según la siguiente fórmula:

$$PPC = PIC - PAM$$

El valor normal de la PPC oscila entre 60 y 70 mm Hg (Elf, 2005). Para poderla mantener en este nivel óptimo, es necesaria la medición de la presión intracraneal por cualquier método invasivo disponible, de preferencia la ventriculostomía ya que este método permite no sólo la medición sino que, al permitir el drenaje del LCR se puede disminuir la PIC (figuras 21-2 y 21-3).

Sin embargo, la reanimación volumétrica no puede demorarse hasta haber realizado la ventriculostomía ya que la reanimación inicial, como ya se ha enfatizado antes, es fundamental antes de pensar en cualquier procedimiento quirúrgico. A sabiendas de que la hipotensión produce al cerebro más daño y reconociendo, como lo mostraron Tamaki *et al.* (Tamaki, 2004), que los

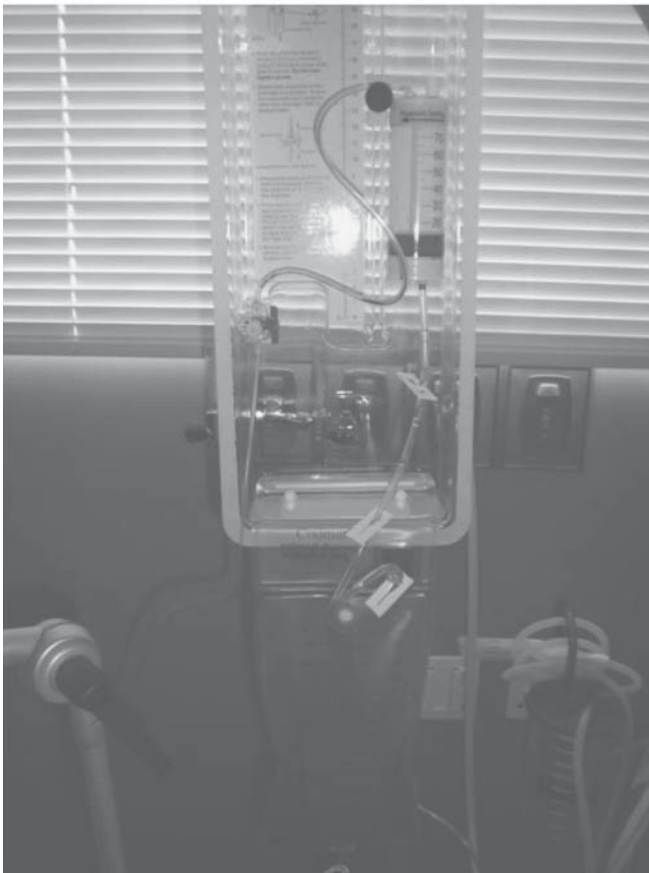


Figura 21-2. Paciente con ventriculostomía externa para drenaje del LCR. Nótese que el LCR debe drenarse a un sistema cerrado y mediante llave de tres vías; se vigila continuamente el valor de PIC y la morfología de la curva.

pacientes neurotraumatizados son hipovolémicos reales o relativos, el primer paso es la repleción rápida y agresiva del espacio intravascular. Por tanto, tras canalizar dos grandes venas se deben administrar al menos 2 000 mL de solución salina a 0.9% hasta lograr la meta de presión

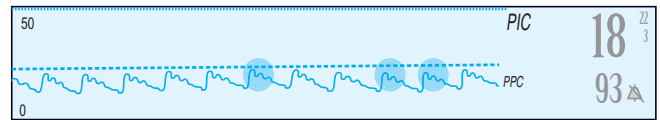


Figura 21-3. Curva de PIC medida por ventriculostomía donde se observan claramente los 3 picos clásicos; P1 correspondiente al golpe sistólico de la sangre sobre la vasculatura cerebral, el P2 que traduce la consistencia del cerebro, pues refleja la velocidad con que el parénquima transmite la onda del golpe sistólico y el P3 que corresponde a la resistencia venosa.

sistólica no menor de 90 o media no menor de 70. Una vez repletado el espacio intravascular, si no se ha podido alcanzar la meta de reanimación se puede argumentar una disfunción miocárdica producida por la misma hipertensión endocraneal y en ese caso tanto inotrópicos como vasopresores son necesarios. En primera instancia la dopamina como inotrópico es importante empezando siempre a dosis Beta (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Si en un tiempo menor a 20 min no se ha logrado la presión arterial deseada se hace obligado iniciar goteo de vasopresores con noradrenalina (0.1 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o adrenalina (0.1 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Nunca se deben iniciar los vasopresores sin haber asegurado una adecuada reposición del líquido intravascular.

Debido a que por el momento no se cuenta con suficiente información como para tener evidencia de tipo A, las soluciones hipertónicas a 3 o 7.5% no pueden ser recomendadas como estándar de cuidado. Sin embargo, cada vez hay más literatura que soporta el uso de estas soluciones en la reanimación prehospitalaria del paciente con TCE e hipotensión (Cooper, 2004). Lo que la literatura sí ha demostrado extensamente es la utilidad que tienen las soluciones hipertónicas (especialmente a 7.5%) en el manejo de la hipertensión endocraneal en cuidado intensivo (figura 21-4) (Quershi, 2000; Vialet, 2003; Quershi, 2000).

La reanimación, interviniendo sobre el espacio intravascular es fundamental en el manejo de los pacientes neurocríticos para asegurar la perfusión cerebral. Como ya se explicó la perfusión del encéfalo depende fundamentalmente de la presión arterial media y la presión endocraneal, pues la primera (PAM) asegura un flujo anterógrado y la segunda se opone a dicho flujo. Ésta es, en realidad una sobresimplificación del tema pues la presión de perfusión cerebral efectiva como la describe Thees es la diferencia que existe entre la presión arterial media

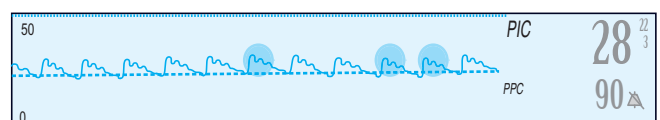


Figura 21-4. Curva de presión intracraneana caracterizada por un P2 predominante en paciente con hipertensión endocraneal (28 como puede verse a la derecha de la gráfica). Esta morfología representa una hipertensión endocraneal por edema cerebral.

y la presión corriente abajo del árbol vascular cerebral. Esta presión *downstream* tiene una estrecha correlación con el punto crítico del vasocolapso cerebral. Como se muestra en la figura 21-5 éste es el punto donde la presión transmural sobrepasa la intraluminal produciendo un colapso de los vasos sanguíneos.

Debido a que el flujo sanguíneo cerebral tan solo es 0 cuando la presión arterial media es igual al punto crítico del vasocolapso cerebral, en el manejo inicial del traumatismo es imprescindible mantener un adecuado volumen intravascular y una adecuada presión arterial (así sea necesario administrar inotrópicos o vasopresores) con el fin de evitar la isquemia. Antes se seguía la norma de la reanimación hipovolémica por el temor de que la infusión de grandes cantidades de líquidos endovenosos (LEV) pudiera incrementar el edema cerebral. A la luz de la evidencia actual se sabe con nivel IIC que no hay relación entre la infusión de LEV y el incremento de la hipertensión endocraneal.

Así las cosas, una vez completado el ABC de la reanimación el siguiente paso imperioso es el del examen neurológico. Gran cantidad de mitos existen sobre éste en los médicos de atención prehospitalaria, urgencias y cuidado intensivo. En general hay un gran temor por "viciar" el examen del neurocirujano y por esa razón muchas veces se demora sin justificación alguna el aseguramiento de las vías aéreas o el inicio de la reanimación intravascular por priorizar el examen neurológico o la toma de auxiliares diagnósticos.

En la evaluación neurológica del paciente traumatizado son fundamentales sólo ciertas maniobras diagnósticas que deben ser prontas y adecuadamente realizadas por cualquier médico en los servicios de urgencias sin que de manera obligatoria participe en la evaluación el neurocirujano. De hecho la valoración por esta especiali-

dad bajo ningún punto de vista puede o debe retrasar las maniobras previas, razón por la cual el médico de urgencias debe estar familiarizado con la escala de coma de Glasgow (principal herramienta de evaluación) (cuadro 21-1), la evaluación clínica de la isocoria y reactividad pupilar y la actitud motora.

En ese orden de ideas, la escala de coma de Glasgow es la principal herramienta de comunicación y su evaluación juiciosa considerando las tres partes del examen, respuesta motora, respuesta verbal y apertura ocular, no sólo permiten obtener información objetiva, cuantificable y reproducible sino también tomar decisiones terapéuticas urgentes (figura 21-6) como la intubación orotraqueal. En principio la escala de coma de Glasgow debe repetirse cada 15 min durante la primera hora del traumatismo, cada 30 min en las siguientes 12 h y después cada hora hasta que el médico se encuentre seguro de que no está cursando ninguna complicación intracraneal, como el crecimiento de un hematoma epidural o subdural.

La escala de coma de Glasgow (GCS), permite al médico clasificar el traumatismo en 1 de 3 según la gravedad:

1. Traumatismo craneoencefálico leve con escala de coma de Glasgow de 13 a 15.
2. Traumatismo craneoencefálico moderado con escala de coma de Glasgow de 9 a 12.
3. Traumatismo craneoencefálico grave con escala de coma de Glasgow menor a 8. Este último es una indicación absoluta de protección de las vías aéreas, manejo en cuidado intensivo y valoración neurorradiológica urgente una vez completada la reanimación inicial.

Una vez terminada la evaluación inicial del ABCD y la secundaria con "tubos y dedos en todos los orificios" como lo pregona el ATLS es hora de iniciar los estudios neurorradiológicos pertinentes. Estos estudios permitirán al médico tratante clasificar el TCE de acuerdo con las lesiones encontradas en una de las siguientes variedades:

a) **Primario:** corresponde a las lesiones consecuencia del impacto inicial y que suceden por las fuerzas de contacto, aceleración/desaceleración o cizallamiento que sufre el encéfalo en el momento del traumatismo. En este caso sólo las medidas de salud pública como el uso de casco en los motociclistas o el cinturón de seguridad en los automovilistas podrán disminuir la incidencia de estas lesiones. En términos generales, dependiendo de la estructura craneal o encefálica comprometida se puede dividir en:

- Lesiones del cuero cabelludo.
- Fracturas.
 - Lineales.
 - Deprimidas.
 - Abiertas.
 - Cerradas.
- Hematomas.
 - Epidural.
 - Subdural agudo.
 - Intraparenquimatoso.

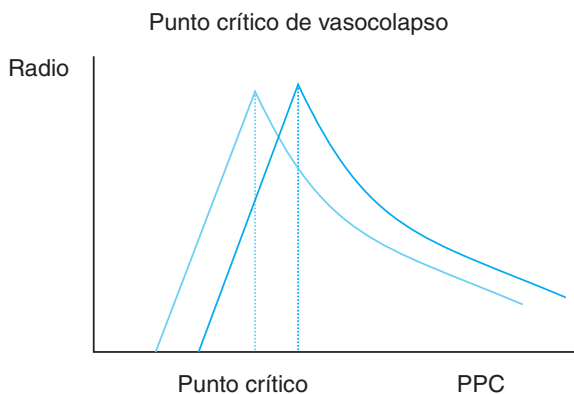


Figura 21-5. Al descender la presión de perfusión cerebral, las arterias cerebrales se defienden con vasodilatación, acorde con la respuesta esperada por la autorregulación vascular cerebral. Sin embargo, antes de que la presión arterial media llegue a 0, la presión transmural ya ha producido el colapso de los vasos cerebrales. En los pacientes con TCE y edema cerebral el punto crítico del vasocolapso se desplaza hacia la derecha (línea naranja) de tal forma que se requiere de una mayor presión intraluminal para compensar el incremento de la presión tisular.

Cuadro 21-1. Escala de coma de Glasgow. Se evalúan la respuesta motora, la respuesta verbal y la apertura ocular, a cada una de éstas se le asigna un puntaje y se suman las tres. El valor máximo es de 15 y el mínimo de 3

Variable/valor	Respuesta motora	Respuesta verbal	Apertura ocular
6	Obedece órdenes		
5	Localiza el estímulo doloroso	Conversa con lenguaje orientado	
4	Retira al estímulo doloroso	Conversa con lenguaje desorientado	Apertura ocular espontánea
3	Movimientos de decorticación	Emite palabras inapropiadas	Apertura ocular al llamado
2	Movimientos de descerebración	Emite sonidos guturales	Apertura ocular con el estímulo doloroso
1	No responde	No responde	No responde

- Contusiones.
- Laceraciones corticales.
- Laceraciones vasculares.
 - Arteriales.
 - Venosas.
- Lesión axonal difusa (LAD).

b) **Secundario:** ocurre como consecuencia de los eventos isquémicos o hipóxicos secundarios a cualquiera de las 9 H previamente descritas. Su ocurrencia es predecible, y hasta cierto punto, prevenible siempre y cuando exista una vigilancia estrecha del enfermo.

A continuación se hará una breve descripción de las lesiones más frecuentes.

Lesiones del cuero cabelludo

- **Caput succedaneum:**
 - Es una colección subdérmica edematosa o hemorrágica, más frecuente en recién nacidos. No tiene indicación de tratamiento quirúrgico.



Figura 21-6. Paciente con TCE grave. Nótese la anisocoria por dilatación de la pupila izquierda. El paciente fue llevado a cirugía para realizar una craniectomía descompresiva de urgencia con excelentes resultados finales.

- **Hematoma subgaleal:**

- Es una colección de sangre por debajo de la galea aponeurótica y el periostio. Al igual que el anterior tampoco tiene una indicación quirúrgica. Es la lesión más frecuentemente encontrada y se produce en todo traumatismo de cráneo.

- **Cefalohematoma:**

- Colección hemorrágica entre el periostio y la tabla externa ósea que se extiende sobre uno de los huesos del cráneo. Estas tres lesiones son más frecuentes en recién nacidos como consecuencia del trauma del parto y todas son de manejo médico.

Lesiones focales

- **Fracturas lineales:** representan 75% de las fracturas craneales asociadas a TCE. Requieren especial cuidado cuando cruzan el trayecto de los senos venosos o de la arteria meníngea media pues tienden a romper estas estructuras causando hematomas epidurales. Sus bordes pueden estar separados en los TCE graves por el aumento de la presión intracraneal.

En la evaluación de las fracturas durante muchos años se utilizó la placa simple de cráneo que a la luz del conocimiento actual no tiene ninguna utilidad. Siempre que se vean signos externos de traumatismo y, en especial, el signo de "ojos de mapache" o de Battle se debe estudiar el cráneo con una tomografía axial computarizada (TAC) simple con ventana ósea.

En el caso de las heridas abiertas del cuero cabelludo la exploración digital de la herida es obligada antes de proceder a suturar. Si se encuentra por palpación una línea de fractura se debe proceder a la exploración quirúrgica de la herida pues la misma se comporta como una fractura abierta.

- **Fracturas deprimidas:** la presencia de fracturas craneales deprimidas se asocian frecuentemente con lesiones intracraneales, déficit neurológico y peor pronóstico (figura 21-7). Las indicaciones de cirugía en este tipo de fracturas son:
 - Fractura craneal abierta deprimida mayor al grosor del cráneo.
 - Pacientes con fractura deprimida mayor de 1 cm, deformidad estética, compromiso de ambas paredes

del seno frontal, fractura asociada a hematoma intracerebral, laceración dural y neumocéfalo adyacente (Bullock, 2006).

- **Fracturas de la base del cráneo:** afectan con más frecuencia las regiones frontales y temporales. Clínicamente se manifiestan por otorragia, epistaxis, salida de LCR por oído (otoliquia) o nariz (rinoliquia), hemo-tímpano, signo de Battle (figura 21-8), signo de "ojos de mapache" (figura 21-9) y compromiso periférico de los pares craneales VII y VIII. Sus complicaciones más importantes son las infecciones, las fistulas de LCR y las lesiones irreversibles de los pares craneales.

Lesiones intracraneales

- **Hematoma epidural agudo:** principalmente se presenta en el tercer decenio de la vida entre los 20 y 30 años de edad (figura 21-10). El hematoma epidural puede ser resultado de una lesión de la arteria meníngea media, venas diploicas y senos duros. Aunque con frecuencia se asocian a fracturas que atraviesan el recorrido de estas estructuras, en ocasiones pueden mostrarse estas lesiones extraxiales sin trazos de fractura concomitantes.

Se localizan principalmente en región temporal y temporo-parietal entre el cráneo y la duramadre desprendiendo la capa parietal de esta última que actúa como el periostio interno del díploe y creciendo en este espacio virtual. Pueden cruzar las inserciones de la duramadre más no las suturas. Imagenológicamente se comporta como una colección extraxial biconvexa. Aunque en general la colección es homogéneamente hiper-



Figura 21-8. Signo de Battle: este hematoma retroauricular se produce por fractura de la base del cráneo con compromiso fundamentalmente de la fosa media y el peñasco del temporal.

densa cuando el hematoma es activo, es decir subyacente hay un vaso que sigue sangrando activamente, pueden verse áreas heterogéneas que mezclan hipodensidades con hiperdensidades.

En este caso, independientemente del tamaño y el estado neurológico la cirugía es obligada pues es de esperarse un crecimiento de la masa con compromiso de la conciencia y la función.

Por su crecimiento desplazan las estructuras cerebrales subyacentes y son comunes las herniaciones secundarias. El 22 a 56% de los pacientes ingresan en estado de coma antes del drenaje quirúrgico y clínicamente presentan el conocido "periodo lúcido" caracterizado por una pérdida del conocimiento inmediatamente después del traumatismo seguido de una recuperación espontánea del mismo. Posteriormente los pacientes vuelven a perder la conciencia con un deterioro gradual pero rápido de la escala de coma de Glasgow como consecuencia de la hipertensión endocraneal producida

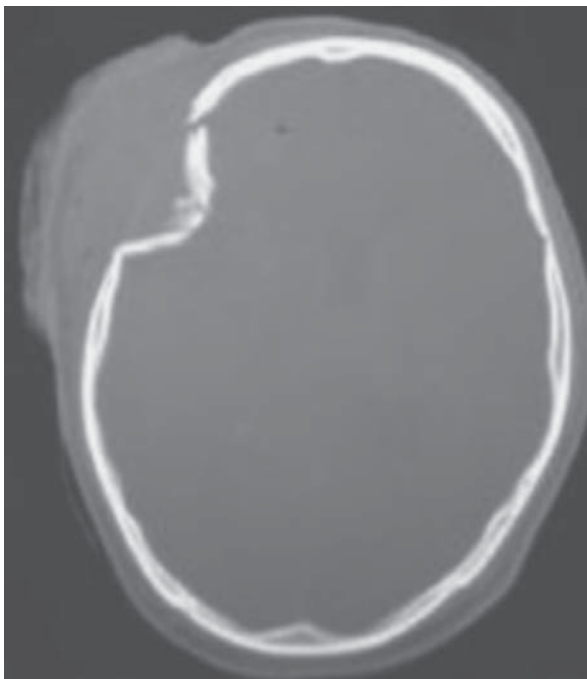


Figura 21-7. Fractura deprimida en la ventana ósea de la TAC de cráneo.

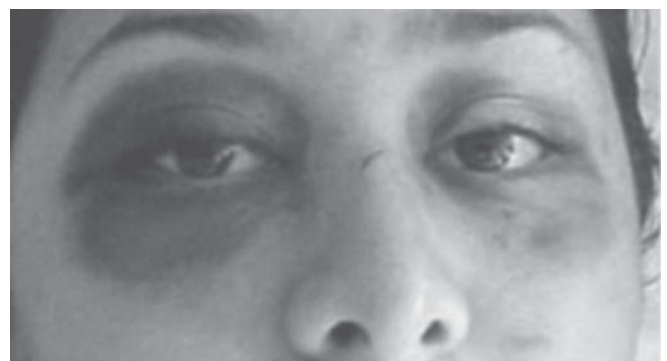


Figura 21-9. Signo de "ojos de mapache". Este hematoma periorbitario se produce por fracturas craneales especialmente con compromiso basal o de las paredes de la órbita. Su presencia proscribe completamente el abordaje transnasal ya sea para la intubación traqueal (nasotraqueal) como el paso de sondas nasogástricas.

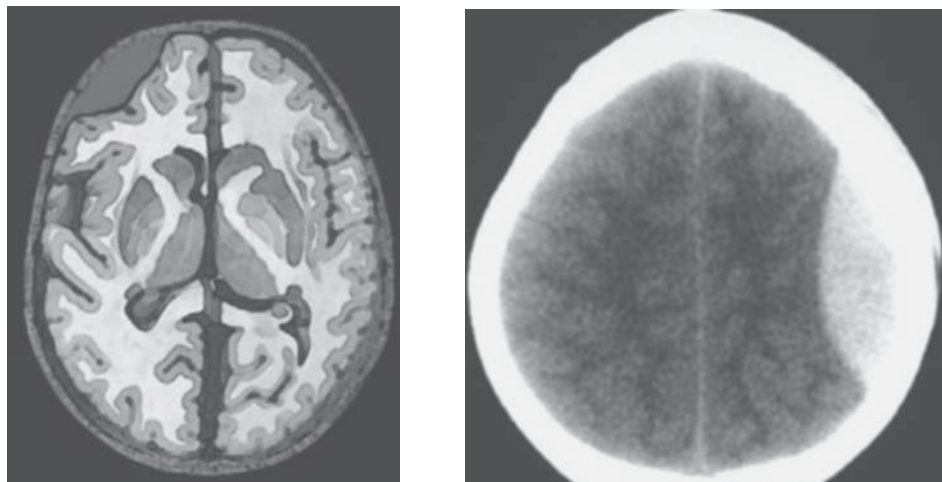


Figura 21-10. Hematoma epidural agudo. La colección se localiza entre la duramadre y el cráneo y típicamente tiene esta forma biconvexa. Nótese que en la tomografía la colección es de densidad homogénea lo que implica que el vaso sangrante ya no es activo.

por la masa en crecimiento. Las anomalías pupilares se presentan en 18 a 44%. La mortalidad es del aproximadamente de 10%. Son indicaciones de cirugía:

- Hematomas epidurales de más de 30 mL.
- Hematoma epidural de menos de 30 mL, menos de 15 mm de grosor y menos de 5 mm de desviación de la línea media en pacientes con escala de coma de Glasgow de 8 o menos (Bullock, 2006).
- **Hematoma subdural agudo:** se produce por rotura de las venas anastomóticas entre los vasos corticales y los senos duros (figura 21-11). Entre 12 y 25% de los pacientes con TCE grave, cursan con un hematoma subdural agudo que tiene la mayor mortalidad de todas las colecciones extraxiales (50 a 85%). En general, los pacientes ingresan al servicio de urgencias con una escala de coma de Glasgow de 8 o menos y tan solo 27% cursan con un periodo lúcido. En la tomografía las

lesiones adquieren la forma de media luna pues se localizan entre la duramadre y la aracnoides. El déficit neurológico es muy frecuente y las anomalías pupilares se presentan en 30 a 50% de los casos. El tratamiento es eminentemente quirúrgico según las siguientes indicaciones:

- Hematoma subdural agudo de más de 10 mm de grosor o con más de 5 mm de desviación de la línea media en la TAC.
- Hematoma subdural agudo en pacientes con escala de coma de Glasgow de 9 o menos.
- **Hematoma intracerebral:** los hematomas intracerebrales en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave se presentan aproximadamente en 8.2%, y se localizan con más frecuencia en los lóbulos frontales (figura 21-12) y temporales, las indicaciones de cirugía son:
 - Pacientes con hematomas intracerebrales con deterioro progresivo y focalización.
 - Pacientes con hipertensión endocraneal, con un volumen de 20 mL a nivel de lóbulo frontal o temporal y con desviación de la línea media mayor de 5 mm en la TAC.
 - Pacientes con hipertensión endocraneal y un volumen mayor de 50 mL (figura 21-13).
- **Lesión axonal difusa (LAD):** ésta es una de las lesiones más frecuentes producida por las fuerzas de aceleración-desaceleración con componente rotacional que se ejercen sobre el cerebro al momento del accidente. Se puede presentar con expresiones clínicas leves, con alteración breve de la conciencia y en su forma grave hay un coma prolongado producido por la presencia de focos hemorrágicos en el cuerpo caloso, tallo alto posterolateral y centros semiovais. Clínicamente los pacientes presentan un estado de coma inmediato que no es producido por una lesión expansiva (aunque concomitantemente puede presentarse con hematoma epidural o subdural asociado). Con frecuencia hay signos de decorticación, descerebración y disfunción

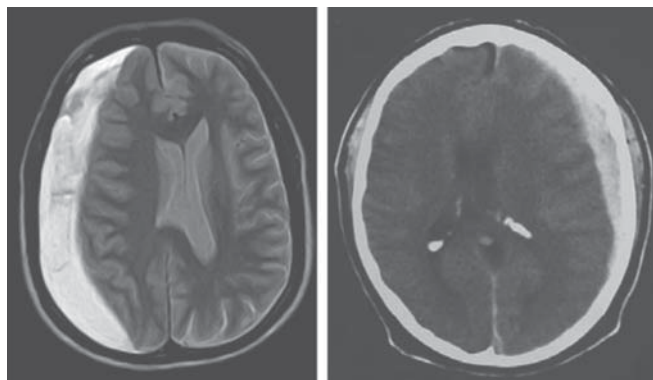


Figura 21-11. Hematoma subdural agudo visto en imagen de resonancia a la **izquierda** con desviación de la línea media y colapso del sistema ventricular. En la imagen de la **derecha** se observa un hematoma contralateral con densidad homogénea y efecto de masa sobre la línea media.

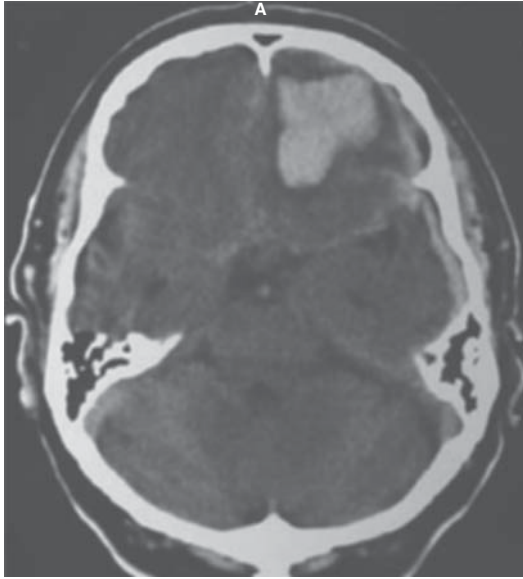


Figura 21-12. Contusión hemorrágica frontal izquierda que ha coalescido para formar un hematoma intraparenquimatoso.

autonómica. Generalmente hay una inconsciencia post-traumática mayor de 6 h.

– La lesión axonal difusa se clasifica en:

Leve: estado de coma entre 6 y 24 h. Se asocia a menudo a síndrome postraumático.

Moderada: estado de coma mayor a 24 h sin lesiones aparentes en tallo. Esta variedad con frecuencia deja secuelas especialmente de tipo cognitivo.

Grave: estado de coma mayor a 24 h con signos de lesión del tallo encefálico como decorticación o descerebración. Con frecuencia hay disfunción autonó-

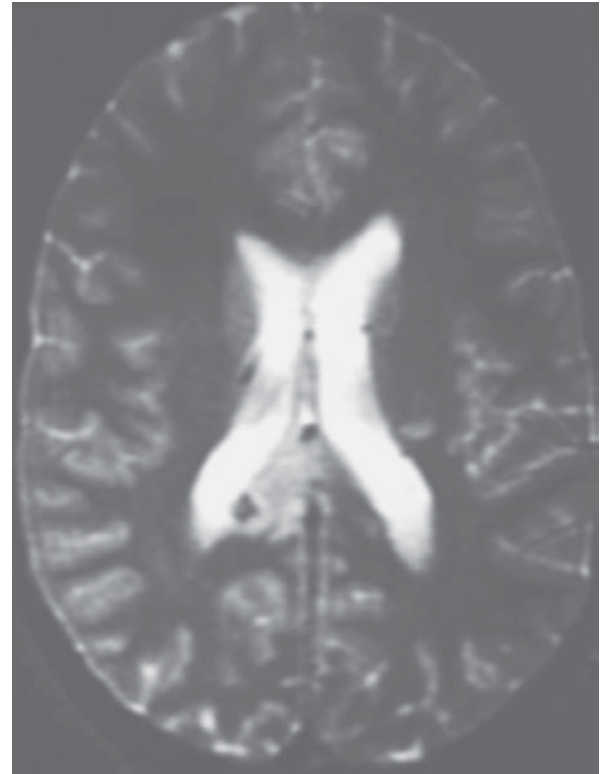


Figura 21-14. LAD grave. Nótese la presencia de señales hiperintensas en la sustancia gris periventricular y en los centros semioviales especialmente en el izquierdo.

mica. Su mortalidad o discapacidad grave es frecuente (figura 21-14).

CONCLUSIONES

Lamentablemente el traumatismo craneoencefálico sigue siendo una de las más frecuentes y lesivas entidades neuroquirúrgicas. A pesar de los grandes avances en reanimación, manejo quirúrgico y cuidado intensivo son muchos los pacientes que no sobreviven al accidente, o si lo hacen, sufren graves secuelas posteriores que deterioran gravemente su calidad de vida. Estas consecuencias fatales para la vida y la función son generalmente producidas por la hipertensión endocraneal secundaria al edema cerebral o las masas intracraneales ya descritas y que comprometen la perfusión cerebral. Este evento conduce a la isquemia, complicación pobremente soportada por el encéfalo que es un órgano totalmente dependiente de la glucólisis aeróbica para su subsistencia. Por tanto, todas las medidas encaminadas a asegurar la adecuada perfusión cerebral deben ser instauradas desde la escena misma del accidente y continuadas a lo largo de todo el cuidado preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio si se pretende minimizar el daño y mejorar el pronóstico vital.



Figura 21-13. Gran contusión frontal izquierda con evidencia de laceración cortical en el polo del frontal. Nótese cómo la hipertensión producida por la masa hernia el cerebro a través de la incisión de la duramadre (*fungus cerebrii*).

REFERENCIAS

- Allen C, Ward J: An Evidence-Based Approach To Management Of Increased Intracranial Pressure. *Critical Care Clin* 1998;14(3):485-495.
- Altmayer T, O'Dell MW, Jones M *et al.*: Cisapride as a Treatment for Gastroparesis in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:1093-1094.
- Aquiliani R, Viglio S, Ladarola P *et al.*: Peripheral Plasma Amino Acid Abnormalities in Rehabilitation Patients With Severe Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:176-181.
- Blandam G: Emergency airway management. *Emerg Med Clin Na* 2003;21:1-26.
- Bochicchio G, Scalea T: Is field intubation useful? *Curr Op Crit Care* 2003;9:524-529.
- Borzotta A, Pennings J, Papasadero B *et al.*: Enteral Versus Parenteral Nutrition After Severe Closed Head Injury. *J Trauma* 1994;37(3):459-468.
- Brain Trauma Foundation, Guidelines for the management of Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2007;24 (suppl 1):s1-s106.
- Bullock R, Chesnut R: Surgical management of Depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 2006;58(suppl 3):52-62.
- Carreño JN: Soporte Metabólico en el Paciente Neuroquirúrgico Crítico. En: Patiño JF: *Metabolismo, Nutrición y Shock*, cuarta edición, Editorial Panamericana, 2006: 557-565.
- Coles J, Minhas P, Fryer T *et al.*: Effect of Hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:1950-1959.
- Cooper A, DiScala C, Foltin G *et al.*: Prehospital endotracheal intubation for severe head injury in children: a reappraisal. *Semin Pediatr Surg* 2001;10(1):3-6.
- Cooper J, Myles P, McDermont F *et al.*: Prehospital Hypertonic Saline Resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350-1357.
- Elf K, Pelle N, Ronne-Engstrom E *et al.*: Cerebral perfusion pressure between 50 and 60 mm Hg may be beneficial in head injured patients: a computerized secondary insult monitoring study. *Neurosurgery* 2005;56(5):962-971.
- Gabriel E, Ghajar J, Jagoda A *et al.*: Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury. *Brain Trauma Foundation*, 2000. Consultado en línea <http://www.braintrauma.org/site/pageserver?pagename=guidelines>.
- Hutchinson P, O'Connell M, Al-Rawi P *et al.*: Clinical Cerebral Microdialysis: a Methodological Study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
- Kelly DF, Martin NA, Kordestani R *et al.*: Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1997;86(4):241-251.
- Knuth T, Letarte P, Ling G *et al.*: Guidelines for the field management of combat-related head trauma. *Brain Trauma Foundation*, 2005. Consultado en línea en <http://www.braintrauma.org/site/pageserver?pagename=guidelines>.
- Macmillan C, Andrews P: Cerebrovenous Oxygen Saturation monitoring: Practical Considerations and Clinical Relevance. *Intensive Care Med* 2000;26:1028-1036.
- Murray JA, Demetriades D, Berne TV *et al.*: Prehospital intubation in patients with severe head injury. *J Trauma* 2000; 49(6):1065-1070.
- Quereshi A, Suarez JJ: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28(9):3301-3313.
- Sloane C, Vilke GM, Chan TC *et al.*: Rapid Sequence intubation in the field versus hospital in trauma patients. *J Emerg Med* 2000;19(3):259-264.
- Tamaki T, Isayama K, Yamamoto Y *et al.*: Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury. *Br J Neurosurg* 2004;18(2):158-163.
- Thees C, Sholz M, Shaller C *et al.*: Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma. *Anesthesiology* 2002;96:595-599.
- Violet R, Albanese J, Tonachot L *et al.*: Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003;31:1683-1687.
- Yanagawa T, Bunn F, Roberts I *et al.*: Nutritional Support for HEAD-Injured Patients (Cochrane Review). *The Cochrane Library Issue 3*, 2000. Oxford Update Software.
- Young B, Ott L, Twyman D: The Effect of Nutritional Support on Outcome From Severe Head Injury. *J Neurosurg* 1987; 67:668-676.

Traumatismo espinal

Enrique Jiménez Hakim, Juan Esteban Salas Vargas

El traumatismo espinal es aquel en el cual hay un compromiso del componente estructural de la columna, de su contenido nervioso o ambos. Cada año un creciente número de personas quedan parapléjicas o cuadripléjicas por una lesión medular traumática. La mayor parte de éstas, se debe a accidentes automovilísticos, caídas y traumatismos durante competencias deportivas (Luce, 1985). Una parte significativa de estos pacientes son adultos jóvenes que se encuentran en plena época productiva de su vida laboral, económica y social.

En este capítulo se realizará un análisis del traumatismo espinal. Se revisarán inicialmente conceptos básicos de anatomía y fisiología espinal, de suma importancia para comprender la fisiopatología, la clínica y el tratamiento del traumatismo espinal. Después de este análisis se revisarán los mecanismos por los cuales se producen lesiones traumáticas de la columna, el concepto de estabilidad espinal, la fisiopatología del daño neurológico, las manifestaciones clínicas, el estudio paraclínico de estos pacientes, su tratamiento médico y quirúrgico, y por último, se hará mención de algunas complicaciones tardías del traumatismo espinal.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Treinta y tres huesos irregulares, las vértebras, componen la columna vertebral. Hay siete vértebras cervicales, 12 torácicas, cinco lumbares, cinco sacras y cuatro coccígeas. El alineamiento de las vértebras produce una curva lordótica normal en las áreas cervical y lumbar, mientras que en la zona dorsal esta curvatura es inversa, cifótica. Una inversión de estas curvaturas normales o la acentuación de ellas en un estudio radiológico simple pueden sugerir un traumatismo espinal (Gehweiler *et al.*, 1980).

Cada vértebra está compuesta por el cuerpo y el arco posterior (figura 22-1). Este último se encuentra formado por dos pedículos, dos facetas articulares superiores y dos inferiores, dos láminas y una apófisis espinosa. Los dos pedículos unen el arco posterior con el cuerpo vertebral. Del arco posterior se desprende a cada lado una apófisis trans-

versa. Las vértebras sacras y las coccígeas se fusionan durante el desarrollo, para formar en el adulto el sacro (S1-S5) y el cóccix (Cx1-Cx4). Cada cuerpo vertebral tiene en sus superficies superior e inferior una placa cartilaginosa que a su vez hace contacto con el disco intervertebral.

Desde el nivel C2-C3 hasta L5-S1 el disco intervertebral se encarga de amortiguar el movimiento en cada segmento espinal. Debido a que C1 carece de un cuerpo vertebral propio, entre las dos primeras vértebras no se

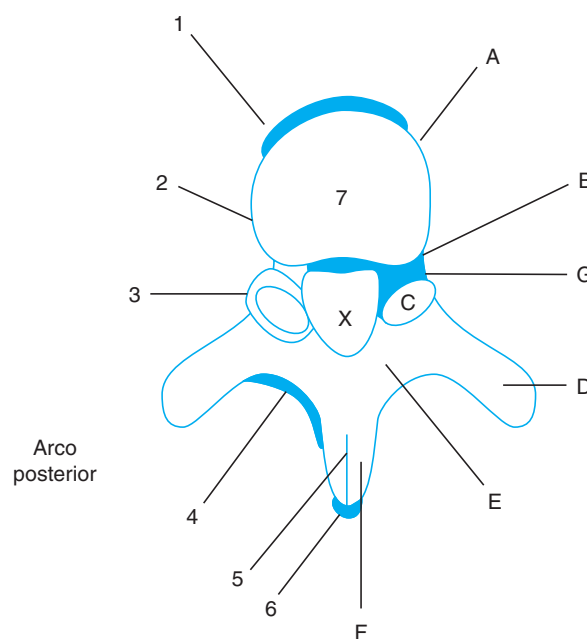


Figura 22-1. Vértebra y ligamentos. **A**, cuerpo; **B**, pedículo; **C**, faceta o carilla articular superior; **D**, apófisis transversa; **E**, lámina; **F**, apófisis espinosa; **G**, receso lateral; **X**, canal espinal. Área de inserción de **1**, ligamento longitudinal anterior; **2**, ligamento longitudinal posterior; **3**, cápsula interespinal; **4**, ligamento amarillo; **5**, ligamento interespinoso; **6**, ligamento supraespinoso; **7**, disco intervertebral.

encuentra un disco intervertebral como tal. El disco está compuesto por un núcleo pulposo cuyas características físicas y bioquímicas le permiten actuar como un gel con propiedades viscoelásticas, para absorber y transmitir cargas aplicadas sobre cada segmento. Rodeando al núcleo pulposo y haciendo parte de él se encuentra el anillo fibroso, el cual en su parte más periférica tiene terminaciones nerviosas capaces de percibir dolor.

La ruptura del anillo fibroso permite la salida del núcleo pulposo (hernia discal) hacia el canal espinal, lo que puede producir una compresión sobre las estructuras nerviosas dentro de éste. Separando al disco del cuerpo vertebral, tanto arriba como abajo, se encuentra una placa cartilaginosa.

La estructura ósea de la columna se mantiene en su sitio, en parte debido al complejo ligamentario. De adelante hacia atrás, el complejo ligamentario espinal está compuesto por el ligamento longitudinal anterior, el ligamento longitudinal posterior, los cartílagos articulares de las articulaciones interfetarias, las cápsulas de estas articulaciones, el ligamento amarillo y los ligamentos interespinoso y supraespinoso.

Envolviendo la médula y las raíces, y prolongándose con las meninges intracraneales, se encuentran de afuera hacia adentro la duramadre, la aracnoides y la piamadre. La piamadre continúa desde la punta del cono medular hasta la base del cóccix como el *filum terminale*. En el espacio subaracnoideo circula el líquido cefalorraquídeo, y aunque la médula termina en L2 para prolongarse con la cola de caballo, el saco dural se extiende hasta S2. De aquí continúa hasta la base del cóccix en forma de un cordón fibroso, acompañando al *filum terminale* (Gehweiler, 1980).

Dentro del canal espinal, cubierta por las meninges, a continuación del bulbo y extendiéndose hasta L2 en el adulto, se encuentra la médula espinal. El cono se encuentra a la altura de L1-L2. Desde este nivel hasta S2, donde termina el saco dural, se extiende la cola de caballo.

En cada nivel, empezando entre el occipital y el atlas, se desprenden a lado y lado raíces nerviosas. En este nivel sale la raíz C1. En el nivel cervical bajo, entre C7 y T1, sale la raíz C8, que no tiene representación vertebral. Esto hace que ya en el segmento T1-T2, se desprenda la raíz T1. Desde aquí hasta abajo esta relación se mantiene.

La raíz sale por el receso lateral, limitado en cada nivel intervertebral anteriormente por la parte posterior y lateral del cuerpo vertebral y el disco, posteriormente por la superficie anterior de la faceta superior de la vértebra inferior y lateralmente por el pedículo.

MECANISMOS DEL TRAUMATISMO ESPINAL Y LESIONES RELACIONADAS

A continuación se hace mención de los cuatro mecanismos básicos del traumatismo espinal, las fracturas resultantes, la hernia discal traumática y el síndrome del latigazo.

El traumatismo de la columna vertebral se produce por traumatismo directo, o por mecanismos indirectos. El primero es el resultado de un traumatismo directo sobre

la columna, o por herida penetrante, la cual puede ser causada por arma de fuego o por otros objetos. Estas heridas, por ser penetrantes, además del daño neurológico tienen el riesgo de producir un absceso, meningitis, fistula de líquido cefalorraquídeo o granulomas espinales crónicos. En las heridas por arma de fuego se puede presentar una lesión neurológica por la onda expansiva aunque no haya entrado el proyectil al canal espinal.

Los traumatismos espinales secundarios a un mecanismo indirecto, comprenden los producidos por uno o más de los siguientes cuatro mecanismos: flexión, extensión, rotación y compresión axial o vertical, todos más allá de los límites que normalmente tolera la columna (figuras 22-2 a 22-4). No es extraño encontrar lesiones con combinación de estos mecanismos. Si la deformidad, disrupción y tensión de la estructura ósea de las articulaciones y ligamentos son graves, pueden dejar vulnerable a la médula y a las raíces, con el consiguiente daño neurológico. En caso contrario, el daño será sólo de hueso, ligamentos y músculo, sin lesión neurológica.

Sin embargo, hay casos poco frecuentes en los cuales puede haber un déficit neurológico muy grave sin evidencia en los estudios de rayos X simples de lesión ósea de la columna. Esto se describe con más frecuencia en la población pediátrica, en la cual se encuentra hasta 47% de los casos de traumatismo espinal.

La hiperflexión severa produce al inicio una ruptura de ligamentos interespinosos, amarillos y cápsulas de las articulaciones interfetarias. La siguiente estructura en seccionarse es el ligamento longitudinal posterior, con compromiso, además, del disco intervertebral. En este momento, la vértebra superior se puede desplazar anteriormente

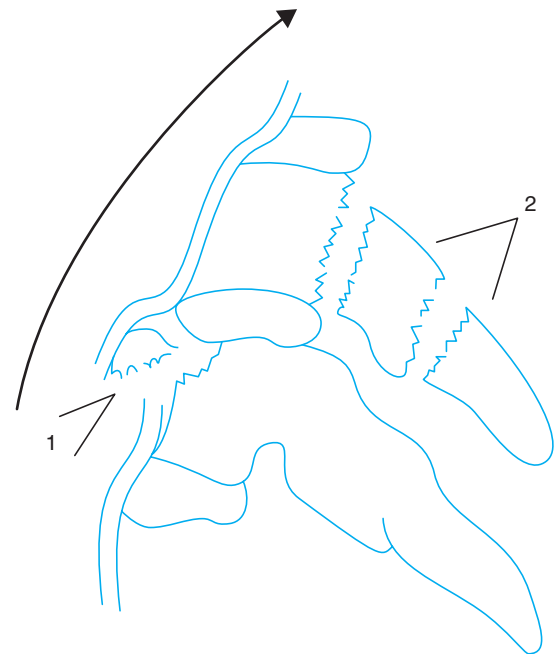


Figura 22-2. Fractura vertebral en extensión. 1, fractura en lágrima; 2, fracturas del arco posterior.

sobre la inferior (listesis), produciéndose así una luxación. El cuerpo vertebral se compromete por un acuñaamiento anterior, y se produce de esta manera una luxofractura. Habrá además hiperangulación cifótica, ruptura del complejo ligamentario posterior y fractura del arco posterior, con mella traumática del disco intervertebral (figura 22-2). Éstas son lesiones inestables, y el desplazamiento del disco, de fragmentos del cuerpo o ambos, hacia el canal produce compresión de las estructuras nerviosas dentro del canal espinal, con el consecuente déficit neurológico.

La hiperextensión produce ruptura del ligamento longitudinal anterior y luxación posterior de la vértebra (retrolistesis). Al romperse el ligamento longitudinal anterior, se arranca un pequeño fragmento del cuerpo, quedando adherido a este ligamento (figura 22-3). En la radiografía lateral se observa como un fragmento en "lágrima", el cual es patognomónico de una lesión por hiperextensión (Gerlock *et al.*, 1978). En casos graves también se rompe el ligamento longitudinal posterior, y hay fracturas del arco posterior. El ejemplo clásico de la lesión por hiperextensión es aquel que presenta el paciente que se resbala y se golpea el mentón, desplazando la cabeza y la columna cervical en hiperextensión. También ocurre cuando el pasajero de un automóvil se golpea el mentón contra el tablero o volante, desplazando así la columna cervical en hiperextensión forzada.

Las lesiones por compresión axial o carga vertical pura producen una fractura por estallido de la vértebra (figura 22-4). Cuando ésta es grave, se compromete también el arco posterior. El cuerpo se rompe en múltiples fragmentos, y uno o más de éstos se desplazan hacia atrás dentro del canal espinal, ocupándolo parcial o totalmente. En el nivel cervical, el ejemplo típico es aquella persona que se lanza a un río de escasa profundidad, o cuando un conductor es lanzado fuera de su auto en un accidente automovilístico. En el nivel toracolumbar se presentan cuando una persona cae sentada desde una gran altura y la columna sufre una carga puramente axial (Dennis, 1983).

Si hay un componente rotacional, se puede producir una fractura de pedículo. Por rotación también se fractura la faceta articular, la cual puede luxarse y conformar un

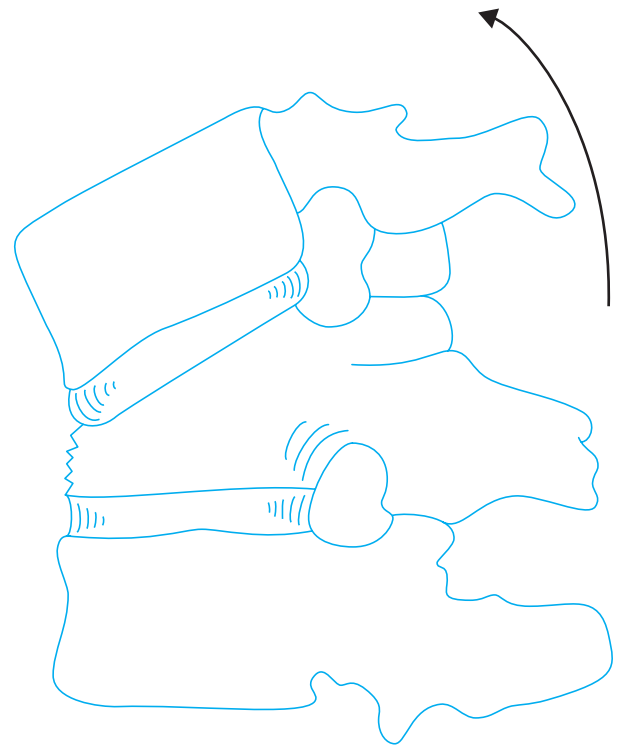


Figura 22-4. Trauma espinal y fractura de la vértebra en flexión.

atrapamiento de ésta (English, 1982). En este último caso, la faceta inferior queda por encima de la superior, y por lo general, hay compromiso radicular. En caso de ser bilateral la luxación facetaria, el daño neurológico es grave, por lo común sección medular, y la lesión es francamente inestable (Maiman *et al.*, 1986).

Cuando hay una enfermedad ósea preexistente de la vértebra (tumor, espondilitis, osteoporosis), puede facilitarse una fractura. Éstas se denominan fracturas patológicas (Rawlings *et al.*, 1988).

Hay tres fracturas de la región cráneo-cervical que son únicas, por la anatomía peculiar de esta región. Son la fractura de Jefferson, las fracturas de odontoides y la fractura del ahorcado.

La fractura de Jefferson (Jefferson, 1920) es aquella en la cual se transmite una carga al vértex del cráneo por un mecanismo de compresión vertical o axial, que comprime el atlas entre los cóndilos del occipital y el axis. Ésta es una fractura por estallido (o compresión) de C1. Se produce una fractura de los arcos anterior y posterior del atlas. Cada arco, a su vez, se fractura en dos partes diferentes, una a cada lado de la línea media (figura 22-5). A diferencia de otras lesiones traumáticas de la columna, ésta por lo general no se relaciona con déficit neurológico. Su diagnóstico es relativamente sencillo, mediante una radiografía transoral de C1-C2. Se producen en su mayoría por accidente automovilístico o caídas, y son lesiones estables que pueden manejarse mediante inmovilización externa a menos que haya compromiso del ligamento

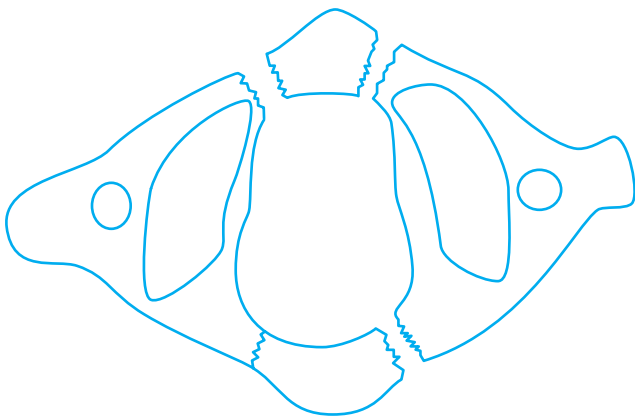


Figura 22-3. Fractura de Jefferson.

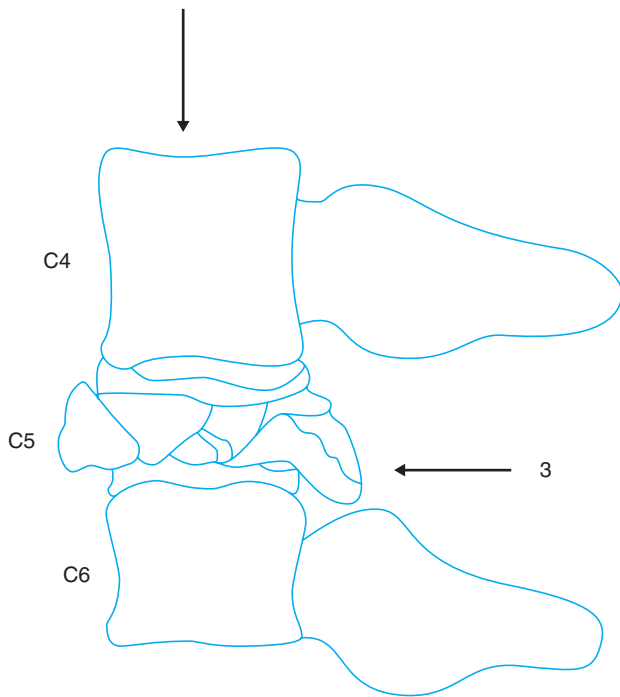


Figura 22-5. Trauma espinal y fractura de la vértebra por comprensión vertical (axial). La flecha 3 indica fragmentos óseos dentro del canal.

transverso del axis, lo cual es raro en estos casos. Esto último se puede sospechar si el desplazamiento lateral de las masas del atlas es de más de 6 mm en la radiografía transoral. Este componente ligamentario adicional implica inestabilidad y exige fijación quirúrgica.

La odontoides se puede fracturar por mecanismos de hiperextensión o hiperflexión. Dependiendo del sitio donde se localice la línea de fractura, ésta es de tipo I cuando es oblicua a través del ápex de la odontoides, de tipo II cuando la fractura es transversa por la base de la odontoides, y de tipo III cuando es de la base y se prolonga hacia el cuerpo (figura 22-6) (Anderson y D'Alonzo, 1974).

La fractura de los pedículos del axis bilateral se conoce como fractura del ahorcado o espondilolistesis traumática del axis, ya que esta vértebra se desplaza anteriormente sobre C3 (figura 22-7). Se describió originalmente en 1888 por Marshall, es secundaria a mecanismo de hiperextensión por ahorcamiento (Marshall, 1988). Se puede producir por cualquier traumatismo que desplace la columna en hiperextensión forzada, como por ejemplo, al golpearse el mentón contra el tablero del automóvil en un accidente automovilístico (Gerlock *et al.*, 1978).

Otra fractura peculiar a nivel cervical es la fractura de la apófisis espinosa. Se la ha llamado "la fractura de los apaleadores de arcilla". Éstas son fracturas por avulsión, y su nombre se originó en Alemania, donde los trabajadores encargados de construir las autopistas, al palear arcilla, sufrían una avulsión de la apófisis espinosa por tracción de los músculos toracoescapulares. Puede ser

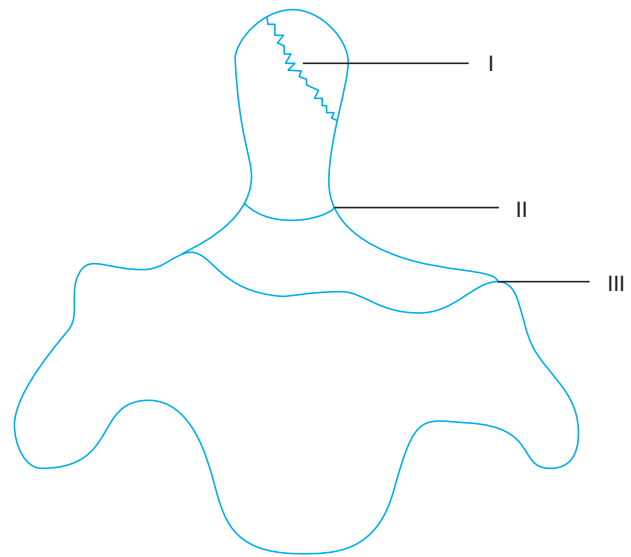


Figura 22-6. Fracturas de odontoides tipos I, II y III.

producida también por traumatismo directo en la región baja de la nuca. Igualmente, puede deberse a un traumatismo indirecto por hiperflexión forzada de la columna al estirarse el ligamento nucal y los ligamentos interespinosos y supraespinosos, arrancando de esta forma la apófisis.

Una fractura poco usual es la del sacro. Ésta puede ser transversa o longitudinal, y muchas veces pasa inadvertida inicialmente. Por lo general, la línea de fractura atraviesa los agujeros de conjugación. Puede haber compresión de la raíz S1 o del resto de la cola de caballo. Su manejo debe ser médico, a menos que haya déficit radicular persistente con evidencia de compresión.

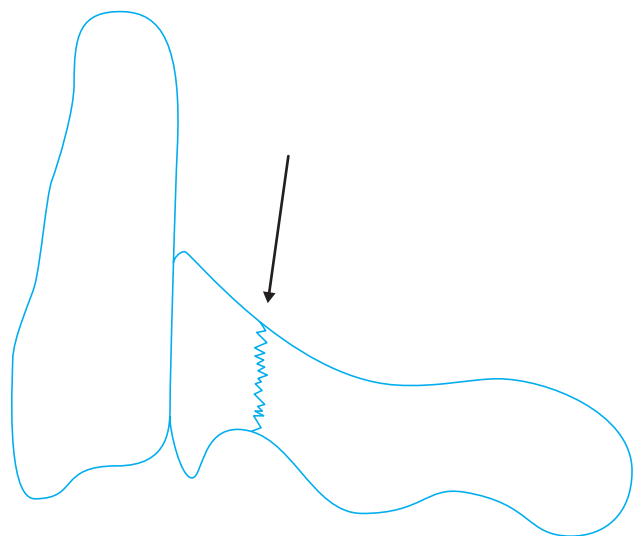


Figura 22-7. Fractura del ahorcado.

Aparte de las fracturas y luxaciones descritas antes, hay dos lesiones que se relacionan de manera frecuente con el traumatismo espinal: la hernia discal y el síndrome del latigazo.

La hernia discal traumática puede ser parte de una lesión aguda, en la cual además hay protrusión de fragmentos óseos hacia el canal espinal. Puede haber una radiculopatía si el desplazamiento del disco herniado se hace en sentido lateral. Si es central, se manifestará como el síndrome medular anterior. A veces esta hernia ocurre de manera tardía después del episodio agudo y produce compresión central o lateral. Clínicamente se presenta como mielopatía o radiculopatía. En el primer caso, la indicación quirúrgica es clara, mientras que en el segundo, sólo se debe ofrecer cirugía al paciente, siempre y cuando cumpla con ciertos criterios, como los sugeridos tanto por la *American Association of Neurological Surgeons* (AANS), como por la *American Association of Orthopedic Surgeons* (AAOS) (Long *et al.*, 1988).

El síndrome de "latigazo", descrito inicialmente por Gay y Abbott en 1953 (Gay y Abbott, 1953), es el resultado de un traumatismo indirecto de columna cervical. Se produce por un mecanismo de hiperextensión brusco de la columna, seguido de inmediato por hiperflexión y retorno de la cabeza a la posición neutra. El caso típico es el de la persona que se encuentra en su automóvil estacionado pero no frenado, y éste es golpeado por detrás por otro vehículo. Los músculos esternocleidomastoideos, trapecios, escalenos y largos del cuello se estiran, algunas fibras se rompen, y puede haber formación de hematomas y edema. La vía simpática, que pasa entre las fibras del músculo largo del cuello, puede lesionarse, produciendo así el síndrome de Horner. Se puede presentar también lesión por hiperextensión de la laringe y del esófago. Los síntomas aparecen en las 24 h siguientes con dolor de nuca, espasmo, disfonía, disfagia y compromiso simpático. El manejo se hace con inmovilización externa con collar cervical blando, calor local, analgésicos y antiinflamatorios.

Es importante determinar por historia clínica el mecanismo del traumatismo. Alternativamente, esto se puede hacer analizando los estudios radiológicos simples y la tomografía axial computarizada (TAC). Esta información permite deducir qué otros elementos, aparte de la estructura ósea de la columna, pueden estar comprometidos (ligamentos, músculos, articulaciones, entre otros). Con base en esto, se determinará si la lesión traumática de la columna cervical es estable o inestable, lo cual tiene gran importancia en el plan de tratamiento para cada paciente, tanto desde el punto de vista médico como quirúrgico.

CONCEPTO DE ESTABILIDAD ESPINAL

La columna estable es aquella que puede soportar cargas fisiológicas sin alterar de modo anormal sus relaciones y, por tanto, sin producir dolor, o compromiso neurológico por compresión de estructuras nerviosas. A su vez, la inestabilidad se define como la incapacidad de la columna para soportar fisiológicamente una carga. La columna

tiene dos funciones: 1) dar soporte, transmitir y absorber fuerzas externas; y 2) proteger los elementos nerviosos (médula y raíces). En consecuencia, el resultado más catastrófico de la inestabilidad espinal es el daño neurológico (Frymoyer y Krag, 1986).

La inestabilidad puede ser clínicamente asintomática y detectarse sólo mediante estudios radiológicos simples, dinámicos o ambos, o puede tener manifestaciones clínicas. Por lo general, estas últimas son dolor, déficit neurológico o ambos. El déficit neurológico puede ser secundario a radiculopatía, mielopatía por compresión, o ambas.

Para comprender el concepto de inestabilidad espinal, es necesario hacer referencia a tres conceptos: 1) la unidad funcional espinal; 2) el complejo triarticular; y 3) el concepto de las tres columnas.

La unidad funcional espinal descrita por White y Panjabi es la unidad básica de estabilidad espinal. Es un segmento móvil, que al ser sometido a estrés externo, por lo general responde con deformidad y movimiento. Esta unidad está compuesta por las dos vértebras adyacentes, el disco intervertebral, las dos articulaciones interfaccetarias correspondientes y los ligamentos (figura 22-8) (White y Panjabi, 1978). El buen funcionamiento de la unidad funcional espinal depende de la integridad de estos tejidos. El concepto de unidad funcional espinal es de gran importancia, ya que en general la inestabilidad aguda o crónica después de un traumatismo espinal se limita a un solo segmento de la columna vertebral, es decir, a una unidad funcional espinal.

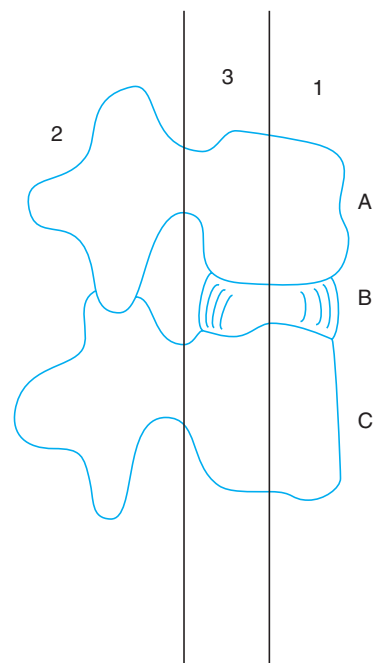


Figura 22-8. Unidad funcional espinal y concepto de las tres columnas. La unidad funcional espinal está compuesta por dos vértebras adyacentes A y C y el disco intervertebral correspondiente B. Las tres columnas de estabilidad: anterior (1), posterior (2) y media (3).

Cada unidad funcional espinal incluye un complejo triarticular. Éste hace referencia a las dos articulaciones interfetarias y al disco intervertebral que existen entre dos vértebras adyacentes. La importancia radica en que la disyunción de una articulación afecta a las dos restantes. Al haber degeneración del disco, hay inestabilidad segmentaria transitoria. Esta mayor movilidad produce una reacción sinovial, destrucción del cartilago articular, formación de osteofitos, laxitud de la cápsula articular, y aumenta la inestabilidad. Este proceso de manera crónica produce un agrandamiento (hipertrofia) de las carillas articulares y de las láminas, e hipertrofia de los ligamentos comprometidos (Kirkaldy-Willis *et al.*, 1978; Kirkaldy-Willis, 1983).

Por el contrario, si la lesión inicial, se presenta en una de las articulaciones interfetarias, habrá repercusión sobre el disco intervertebral. Por exceso de estrés habrá degeneración de éste, y el proceso continuará como se anotó antes. Por lo general, la carga axial sobre la unidad funcional espinal es absorbida en 50% por el disco y en 25% por cada articulación interfetaria. Si hay lesión o resección de una articulación interfetaria, la totalidad de 25% que debe absorber es transferida al disco intervertebral y a la articulación interfetaria que aún funciona.

Según Denis, la columna vertebral se divide en tres partes o columnas: anterior, media y posterior. Hacen parte de la columna anterior el ligamento longitudinal anterior y la mitad anterior del cuerpo vertebral y del disco. La columna media se compone de la mitad posterior del cuerpo y del disco, el ligamento longitudinal posterior y parte del pedículo. A su vez, la columna posterior está compuesta por el resto del arco posterior (pedículo, láminas, facetas articulares y apófisis espinosa) y los ligamentos amarillos, interespinosos, supraespinosos y las cápsulas articulares. Se considera que un nivel espinal es inestable cuando están comprometidas por lo menos dos de las tres columnas.

En el estudio radiológico hay medidas que confirman la presencia de inestabilidad segmentaria. En el nivel C1-C2, la distancia entre el arco anterior del atlas y la odontoides no debe ser mayor de 2.5 mm en el adulto y de 5 mm en los niños cuando la columna se encuentra en flexión máxima. De ser así, implica inestabilidad atlanto-axoidea con ruptura o laxitud del ligamento transversal del atlas.

En las radiografías dinámicas (flexoextensión) de columna cervical, el desplazamiento en sentido anteroposterior (translación) de un cuerpo vertebral sobre el siguiente no debe ser mayor de 3.5 mm, la angulación (rotación) por flexión no debe pasar de 11 grados, y la distracción no debe ser mayor de 1.7 mm.

En pacientes con lesión traumática que no se estabiliza espontánea o quirúrgicamente, puede aparecer inestabilidad segmentaria tardía. Se manifiesta con dolor, deformidad espinal y déficit neurológico progresivo. Los estudios radiológicos simples o dinámicos muestran movimiento anormal, como se anotó antes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una lesión aguda traumática de la columna puede cursar asintomática o manifestarse clínicamente. Cuando el

paciente se encuentra consciente, la manifestación clínica más frecuente es el dolor de tipo mecánico en el nivel espinal comprometido. Además se observa limitación funcional, espasmo muscular, y en algunos casos deformidad espinal. En ocasiones puede haber signos externos de traumatismo si éste ha sido directo. Si la alteración estructural de la columna es lo suficientemente grave, habrá compromiso neurológico. La lesión de médula, raíces nerviosas o ambas, es causada por golpe directo en éstos, por hueso desalojado, ligamentos, disco herniado traumático, entre otros. La clínica neurológica en estos casos dependerá de las estructuras y del nivel espinal comprometido.

Después de un traumatismo espinal, las manifestaciones clínicas secundarias a la lesión neurológica se pueden clasificar en dos grandes grupos: las puramente neurológicas por interrupción de vías medulares y radiculares, y las secundarias a alteración en otros sistemas. Ambos grupos se analizan a continuación.

Manifestaciones neurológicas

El compromiso medular puede corresponder a una sección completa, caso en el cual el paciente en la fase aguda presenta "choque medular", caracterizado por pérdida completa de la sensibilidad y de la fuerza por debajo del nivel de la lesión, flacidez, vejiga neurogénica y ausencia de reflejos musculotendinosos y demás reflejos de integración medular. Con lesiones cervicales se observa, además, hipotensión, bradicardia e hipotermia por compromiso de la vía simpática en la médula. Esta situación de choque medular es transitoria, y es causada por interrupción súbita y total de las vías descendentes y ascendentes medulares. Su duración en el hombre puede ser de días, pero se prolonga por algunas semanas. Al finalizar el periodo de choque medular, reaparecen los arcos reflejos espinales y no existe el impulso inhibitorio descendente de las vías extrapiramidales sobre el tono muscular. El resultado de lo primero es la aparición de los reflejos musculotendinosos, y de lo segundo, el tono aumentado (espasticidad) en aquellos grupos musculares.

Si la lesión medular es parcial, el déficit neurológico puede clasificarse dentro de uno de los síndromes clásicos de lesión medular: anterior, central, posterior, de hemisección (Brown-Séquard), y del cono medular (figura 22-9A).

El síndrome medular anterior se manifiesta por déficit motor completo y bilateral por debajo del nivel de la lesión (figura 22-9B). El trastorno sensitivo consiste en compromiso de la sensibilidad termoalgésica bilateral, por lesión de los fascículos espinotalámicos en los cordones laterales. Este síndrome puede ser producido por lesión de la arteria espinal anterior que irriga este territorio o por compresión directa sobre esta arteria o sobre los cordones anteriores y laterales de la médula, por fragmentos de cuerpo vertebral disco intervertebral o ambos, protruidos hacia el canal.

El síndrome medular central por traumatismo espinal fue descrito por Schneider en 1954 (Schneider *et al.*, 1954) y por lo general se presenta por un mecanismo de hiperextensión (figura 22-9C).

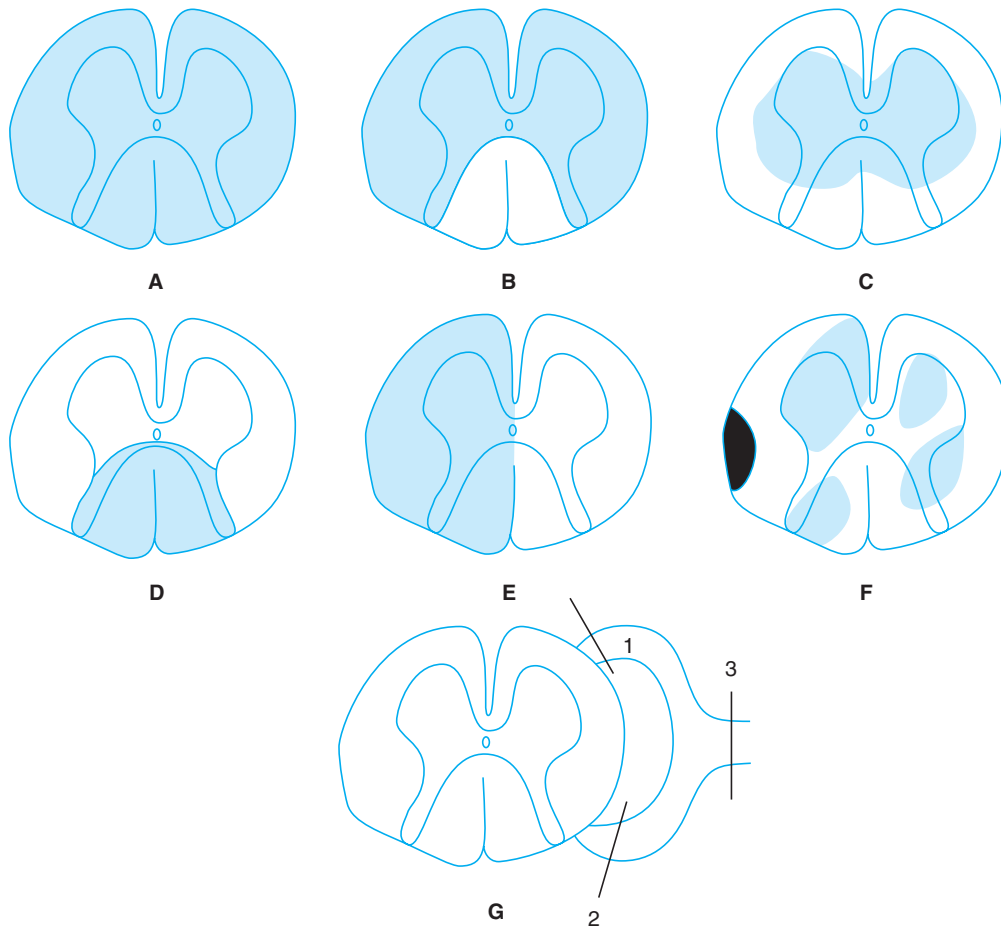


Figura 22-9. Síndromes de lesión medular y radicular. **A)** sección medular completa; **B)** síndrome medular anterior; **C)** síndrome medular central; **D)** síndrome medular posterior; **E)** síndrome de hemisección medular o de Brown-Sequard; **F)** lesión medular difusa; **G)** lesión de raíz anterior (1), posterior (2) y del nervio raquídeo (3).

Clínicamente, si la lesión es cervical produce cuadriparesia, la cual es mucho más grave en los miembros superiores que en los inferiores. De igual manera, el compromiso en los primeros es mucho mayor en el área distal que en la proximal. Debido al compromiso de las vías espinotalámicas en su cruce de la línea media, el compromiso sensitivo es del tipo de hipoestesia dolorosa y térmica. En menor grado existe compromiso de la sensibilidad cordonal posterior y puede haber vejiga neurogénica.

El síndrome medular posterior puro es bastante raro como consecuencia de lesión espinal traumática (figura 22-9D). En este caso se observa compromiso de la sensibilidad vibratoria, táctil, y del sentido de posición. Puede verse después de lesiones por hiperextensión, en las cuales tanto el arco posterior como el ligamento amarillo se desplazan hacia el canal comprimiendo y lesionando la médula por detrás.

El síndrome de Brown-Séquard o de hemisección medular es raro que se presente por traumatismo espinal

cerrado. Con mayor frecuencia es el resultado de una herida penetrante al canal, y en general el cuadro clásico es el del paciente que ha sufrido una herida por arma punzocortante. Se observa compromiso motor y de sensibilidad cordonal posterior ipsilateral por debajo de la lesión, y de sensibilidad termoalgésica contralateral, también por debajo del nivel medular comprometido (figura 22-9E).

En la unión toracolumbar, sitio frecuente de luxaciones y luxofracturas por la transición entre columna dorsal y región lumbar, el compromiso neurológico es a nivel del cono medular. En éste, se observa compromiso motor y sensitivo desde L2 hacia abajo, con hipoalgesia o anestesia perineal y compromiso de esfínteres. Puede haber un cuadro mixto de motoneurona superior e inferior por compromiso de la cola de caballo en este nivel.

Finalmente, hay un grupo de lesiones medulares difusas que no se pueden clasificar dentro de los síndromes descritos antes (figura 22-9F).

En conjunto con las lesiones medulares mencionadas o por separado, puede haber lesión de raíces nerviosas a su salida. Éstas pueden ser por arrancamiento o por compresión directa (figura 22-9G).

De existir lesión neurológica por debajo de L2, en el canal central, será en la cola de caballo, originando un cuadro clínico de lesión de motoneurona inferior por debajo de la lesión, compromiso sensitivo en todas sus formas y alteración de los esfínteres.

El arrancamiento se presenta en la salida y entrada de la raíz anterior y posterior, respectivamente, lo cual implica un mal pronóstico. En estos casos se presenta déficit motor y sensitivo completo asociado a arreflexia, que afecta el territorio de la raíz afectada. Por su parte, las lesiones radicales por compresión se manifiestan, en el paciente consciente, por dolor en el nivel espinal correspondiente, irradiación de éste a lo largo de la trayectoria de la distribución de la raíz, y algunas veces déficit en la fuerza, en los reflejos o en la sensibilidad.

Aparte de las manifestaciones clínicas mencionadas, que son secundarias a lesión neurológica, una lesión traumática de la médula espinal tiene repercusión sobre otros sistemas como el cardiovascular, respiratorio, digestivo, genitourinario, piel y musculoesquelético.

Manifestaciones clínicas secundarias en otros sistemas

En el aspecto cardiovascular los cambios son causados tanto por hiperreactividad como por hiporreactividad del sistema nervioso autónomo. Inmediatamente después del traumatismo espinal medular se produce hipertensión arterial sistólica y diastólica, transitoria, que puede ser la causante de edema pulmonar neurogénico.

De manera posterior a esta respuesta corta, y cuando el paciente ya se encuentra en el centro de atención, aparecen manifestaciones clínicas de simpatectomía (hiporreactividad) por lesión de la vía simpática en la médula. Por esta razón, el paciente tiende al choque neurogénico, caracterizado por hipotensión con bradicardia. Esta última se puede exacerbar al presentarse bradicardia refleja después de succión nasofaríngea o intubación traqueal, que puede llegar incluso hasta el paro cardiorrespiratorio. Este mecanismo es favorecido por la interrupción de los centros cardioaceleradores en el nivel T1-T2. Existe una vasodilatación periférica, disminución en la resistencia vascular periférica, depósito de sangre, e hipovolemia relativa. El débito cardíaco está normal o elevado. El cuadro puede estar acompañado de hipotermia y tendencia a la hipotensión postural. Debido a la hipoperfusión renal y disminución en la filtración glomerular puede haber insuficiencia renal. Sin embargo, si se sobrehidrata al paciente tratando de mejorar la presión arterial, se presenta sobrecarga hídrica, con edema pulmonar e insuficiencia cardíaca.

Desde el punto de vista vascular periférico, puede producirse además lesión de una o ambas arterias vertebrales a nivel cervical, a la altura de los agujeros transversos. Recuérdese que esta arteria entra por el agujero transversal de C6. Un desplazamiento de fragmentos

óseos o del disco intervertebral hacia los agujeros transversos puede producir compresión de la arteria vertebral, estenosis de la misma u oclusión. El mecanismo del traumatismo también puede ser por herida penetrante. Puede haber formación de fistulas arteriovenosas al comunicarse la luz de la arteria con el plexo venoso que por lo general la rodea. Se ha descrito también la formación de pseudoaneurismas o falsos aneurismas y la oclusión parcial o total de la arteria vertebral por una lesión traumática de la misma.

En el aspecto respiratorio, el grado de compromiso depende del nivel medular comprometido; mientras más alta sea la lesión medular, mayor será el compromiso respiratorio. Lesiones por encima de C3 necesitan al inicio ventilación mecánica permanente por compromiso de los núcleos espinales del frénico que inerva al diafragma. Lesiones por encima de T1 preservan la función de músculos accesorios de la respiración como el trapecio, los escalenos y el esternocleidomastoideo, los cuales con la integridad del diafragma permiten un movimiento torácico limitado, que ocurre en sentido anteroposterior. La respiración es paradójica, con asincronía entre el abdomen y el tórax. Hay una disminución en la capacidad vital con lesiones medulares cervicales altas, lo cual origina insuficiencia ventilatoria con retención de CO₂ y baja en la PaO₂. Estos dos factores se agravan cuando el paciente se encuentra colocado en posición horizontal, ya que hay elevación de los hemidiafragmas por desplazamiento cefálico del contenido abdominal. El paciente no tiene buen mecanismo de tos por compromiso de la musculatura torácica y abdominal, lo cual facilita el mal manejo de secreciones, hipoxia, atelectasias, neumonía y aspiración.

En el tracto gastrointestinal se observa íleo paralítico, lo cual produce distensión abdominal con elevación del diafragma. Esta elevación dificulta aún más la función respiratoria en los pacientes. Puede haber atonía gástrica con dilatación severa del estómago, lo cual puede producir ruptura gástrica, reflujo gástrico con broncoaspiración, o elevación aún mayor del diafragma, comprometiendo así la función ventilatoria. Debido al íleo hay mala absorción en el tubo digestivo. La alteración en la movilidad afecta el tránsito intestinal, lo cual produce estreñimiento e impactación fecal. Esta impactación, de pasar inadvertida, ocasiona cuadros de pseudoobstrucción intestinal.

El paciente con sección medular presenta vejiga neurogénica y disfunción sexual. El aumento de presión intravesical ocasiona dilatación retrógrada de las vías urinarias, produciendo hidronefrosis y compromiso renal. Los residuos urinarios altos favorecen infección urinaria. La infección urinaria y la sepsis por ésta, son la principal causa de muerte en el paciente con traumatismo espinal. El compromiso renal puede desembocar en insuficiencia renal aguda o crónica. Por la falta de sensibilidad puede haber traumatismo sobre testículos sin que el paciente lo advierta. Esto puede producir orquitis.

A causa de la pérdida de la sensibilidad en la piel, el paciente con sección medular presenta con facilidad zonas de presión, que de no cuidarse, evolucionan a escaras. Al haber anestesia, el paciente no se percata de haber estado en una misma posición por tiempo prolongado. La

presión prolongada produce hipoperfusión tisular, con la consecuente anoxia, necrosis y ulceración. La manifestación externa más común es una zona eritematosa. Sin embargo, con frecuencia antes de aparecer esta zona ya ha habido necrosis de tejidos más profundos. Estos tejidos se infectan con mucha facilidad y esta infección puede llegar hasta el músculo, la fascia, el hueso y las articulaciones, para finalmente terminar en sepsis y muerte. Ésta es la principal causa de infección en pacientes parapléjicos, y es la segunda causa de muerte después de las complicaciones urinarias.

Al no existir buena función muscular, se favorece la estasis sanguínea, con el consecuente riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. La embolia pulmonar a partir de trombosis venosa profunda se presenta en 5% de los pacientes hospitalizados con lesión medular, y tal vez pasa inadvertida en un porcentaje mucho mayor. Se ha recomendado la utilización de heparinas de bajo peso molecular para evitar esta complicación, mediante dosis profilácticas subcutáneas.

Los pacientes con lesiones completas, subagudas o crónicas, en niveles por encima de T7 pueden presentar una entidad conocida como disreflexia autonómica, caracterizada por descarga masiva y descontrolada del sistema nervioso simpático en respuesta a una diversidad de estímulos, en especial de distensión de vísceras huecas como la vejiga y el recto. Clínicamente el paciente presenta hipertensión arterial, bradicardia, hipertonía muscular con automatismos, cefalea, diaforesis con vasodilatación, o palidez con vasoconstricción. La hipertensión arterial puede producir hemorragia intracraneal y muerte. Esta reacción ocurre como respuesta a los impulsos rectales, vesicales aferentes o ambos, los cuales en una persona normal pueden ser inhibidos con vías descendentes íntegras. Esta respuesta se relaciona con niveles elevados de noradrenalina en la sangre de estas personas.

El paciente con traumatismo raquímedular y sección medular presenta, además de todo lo anterior, tendencia a la depresión, al percatarse de su estado neurológico y sus perspectivas a corto y largo plazo.

VALORACIÓN PARACLÍNICA

Múltiples estructuras pueden afectarse como consecuencia de un traumatismo sobre la columna vertebral, y debido a diferentes métodos de diagnóstico por imágenes y estudios neurofisiológicos, es posible identificar lesiones no sólo de estructuras óseas y nerviosas, sino también en los ligamentos, las articulaciones y en los tejidos blandos vecinos a la columna vertebral. A continuación se comentarán algunas de las herramientas que, sumadas a la valoración clínica, permiten hacer un diagnóstico más claro del tipo de lesión que sufre el paciente con traumatismo raquímedular.

Rayos X convencionales

Estos estudios continúan siendo la primera herramienta diagnóstica en la valoración de los pacientes con trauma-

tismos de la columna vertebral y permiten la evaluación rápida de una porción extensa del esqueleto axial.

Los estudios convencionales solicitados incluyen proyecciones anteriores y laterales. Para la visualización de la unión C1-C2 se debe realizar la proyección anterior con boca abierta. A nivel cervical, las siete vértebras deben ser visualizadas. En caso de no ser posible, se puede realizar tracción de los miembros superiores. El estudio transaxilar con "posición de nadador", permite la visualización de la unión cervicotorácica. En la proyección lateral se valoran las líneas delimitadas por los bordes anteriores y posteriores de los cuerpos vertebrales para buscar desplazamientos (listesis) anterior o posterior. También se observa la altura de los cuerpos y de los espacios intervertebrales, la línea espinolaminar, las apófisis espinosas y articulaciones facetarias. En las proyecciones anteriores se identifican alteraciones en la alineación de las apófisis espinosas, en casos de traumatismos rotacionales, y aumento de la distancia entre los pedículos en lesiones por estallido del cuerpo vertebral. Algunos signos indirectos de traumatismo en la columna cervical son: aumento del espacio retrofaríngeo (C2-C3) por encima de 7 mm, aumento del espacio retrotraqueal a la altura de C6 por encima de 14 mm en niños o 22 mm en adultos, desplazamiento de la franja de grasa prevertebral, desviación traqueal, pérdida de la lordosis, hiperangulación cifótica aguda, tortícolis, aumento de la distancia entre apófisis espinosas, rotación de los cuerpos vertebrales, aumento o disminución del espacio intervertebral y fractura de un osteofito marginal anterior antiguo.

Sólo 4% de los rayos X de columna cervical muestran una fractura. Por este motivo se aplican en la actualidad los criterios de bajo riesgo del estudio NEXUS (Hoffman *et al.*, 2000), según el cual, las imágenes de la columna cervical no están indicados en pacientes alertas, sin intoxicaciones, sin déficit neurológico, sin dolor en la línea media posterior y sin dolor grave en otra parte del cuerpo que genere distracción. La sensibilidad y valor predictivo negativo de este estudio es de 99.6 y 99.8%, respectivamente. Criterios similares se continúan estudiando para lesiones de la columna torácica y lumbar (Stiell y Bennett, 2007). Respecto a las radiografías en flexión y extensión, su uso no está indicado en pacientes que manifiesten dolor con los movimientos porque no se lograrán estudios de adecuada calidad, y en cambio, sí se pueden agravar lesiones no identificadas previamente en radiografías simples.

Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada es un complemento ideal del estudio radiológico simple, pues permite valorar adecuadamente la unión occipitocervical, cervicotorácica y toracolumbar, y cuenta con una sensibilidad y especificidad cercanas a 100% para la detección de fracturas en toda la extensión de la columna vertebral. En un paciente con indicación de estudios de la columna cervical, las zonas que no pueden ser valoradas de manera adecuada con rayos X deben ser evaluadas mediante

TAC. Con el uso de los tomógrafos helicoidales y multi-detectores, en un mismo tiempo se pueden realizar la valoración de la columna vertebral y otras zonas del cuerpo, lo cual disminuye el tiempo y la necesidad de traslados, importantes en pacientes con condición crítica. El estudio con tomografía aumenta los costos en la atención y también la exposición a la radiación (Sundgren *et al.*, 2007). En comparación con los rayos X, la exposición a ésta se incrementa en 10 y 14 veces en la piel y tiroides, respectivamente, con tomografías de la columna cervical, siendo un factor de particular importancia en pacientes pediátricos con órganos en desarrollo. La exposición a radiación es menor a nivel de la columna torácica y lumbar, cuando se utiliza la tomografía.

En algunos centros de traumatismo se ha implementado el uso de la tomografía en lugar de los rayos X como estudio inicial para descartar traumatismo de la columna cervical. Los criterios utilizados son: 1) la necesidad de hacer estudios de la columna cervical según criterios del NEXUS; y 2) pacientes considerados de alto riesgo, bien sea por haber sufrido traumatismos de alta energía (accidentes de tránsito a más de 50 km/h o con fallecidos en la escena, caídas mayores a 3 metros, entre otros) o parámetros clínicos de alto riesgo, incluyendo traumatismos craneoencefálicos considerables (lesiones intracraneales, inconciencia al ingreso a urgencias, entre otros), déficit neurológico atribuible a traumatismo cervical, fracturas de pelvis o múltiples. Con estas estrategias se ha logrado una sensibilidad de 100% en la detección de fracturas de la columna cervical (comparadas con 70% con radiografías simples), manteniendo una adecuada relación costo-beneficio (Blackmore, 2003).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es reconocida como el estudio que permite evaluar mejor la integridad del cordón espinal, así como los discos intervertebrales, tejidos blandos, ligamentos y arterias. Es además el estudio de elección en pacientes con SCIWORA (del inglés, lesión del cordón espinal sin anomalías radiológicas), entidad más frecuente en niños, que se puede ocasionar por contusión, hematomas, hernia de disco o estenosis espinal. La resonancia magnética también es útil para diferenciar las fracturas agudas por compresión, de las crónicas. Las secuencias de alta resolución en T2 permiten diagnosticar avulsiones de raíces espinales. En casos de deterioro neurológico en pacientes con lesiones crónicas, la RM permite buscar lesiones como siringomielia, mielomalaia y atrofia o anclamiento medular.

La RM presenta limitaciones para valorar lesiones óseas del arco posterior y de la unión occipitocervical, siendo más sensible la TAC. El tiempo requerido para su realización, la incompatibilidad con la mayoría de los halos de tracción espinal, y la necesidad de equipos de vigilancia y ventiladores especiales no ferromagnéticos, dificultan el uso de las IRM en pacientes que se encuentren con lesiones agudas o críticamente enfermos.

Estudios neurofisiológicos

Los potenciales evocados somatosensoriales para valorar la conducción cordonal posterior pueden ser útiles para el seguimiento de una lesión medular parcial en fase de recuperación.

La electromiografía (EMG) es de utilidad en pacientes con lesión radicular siempre y cuando se realice después de tres semanas de ocurrida la lesión. La evidencia electromiográfica de desnervación (fibrilación y ondas positivas gigantes) aparece en los músculos paraespinales correspondientes unas dos semanas después de ocurrida la lesión radicular.

TRATAMIENTO MÉDICO

Valoración prehospitalaria y atención inicial en urgencias

En la mayor parte de los casos, el traumatismo espinal no es una entidad aislada, y se asocia a compromiso en otros sistemas. El 10 a 30% de los pacientes con traumatismos múltiples tienen un traumatismo espinal, 5 a 10% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico presentan un traumatismo raquímedular (TRM) asociado, y 25 a 30% de los pacientes con traumatismo espinal tienen TCE grave. Las hemorragias abdominales o el TCE grave causan mayor mortalidad que el TRM en pacientes con traumatismos múltiples. Por este motivo se tienen que mantener los principios del curso avanzado de apoyo vital en traumatismo (ATLS), según los cuales, la atención debe ser orientada a la identificación y estabilización de las lesiones prioritarias que ponen en riesgo la vida del paciente, pero siempre se debe mantener en mente la posibilidad de una lesión espinal asociada (Bernard *et al.*, 2005).

En la atención inicial es importante obtener datos concretos sobre las características y gravedad del mecanismo del traumatismo. La valoración primaria incluye evaluación, control y restauración de las vías aéreas, la ventilación y la circulación (ABC). La valoración secundaria aún más detallada incluye un examen completo y rápido de cabeza a pies. En el paciente con sospecha de traumatismo espinal se presta atención especial a síntomas como dolor cervical o de espalda y se busca sensibilidad a la palpación espinal, y signos de debilidad muscular, parálisis, respiración paradójica, déficit sensitivo, incontinencia, priapismo y rubicundez cutánea.

Hasta 25% de los pacientes con lesión medular pueden presentar deterioro durante el traslado o la atención inicial. Por esta razón existe en la actualidad personal especializado y equipos que permiten reducir estas lesiones secundarias. Uno de los principios fundamentales es la movilización en bloque de la columna vertebral. La inmovilización de la columna cervical se debe hacer con un collar rígido y soportes laterales para la cabeza, el paciente debe transportarse sobre una tabla rígida con correas. Debe recordarse que estos dispositivos de inmovilización pueden asociarse rápidamente a morbilidades

como zonas de presión, úlceras por decúbito, restricción respiratoria e incomodidad para el paciente, y deben ser retirados una vez que se haya descartado con certeza lesión medular o espinal (Vickery, 2001).

Manejo de las vías aéreas y ventilación

Los pacientes con traumatismos cervicales entre C3 y C5 pueden presentar alteraciones en la función diafragmática, hipoventilación, compromiso del mecanismo de tos por debilidad de músculos intercostales y abdominales, disminución de la capacidad vital en 50% y de la capacidad funcional residual en 85%. Las lesiones superiores a C3 se asocian a apnea y muerte si no se brinda soporte ventilatorio inmediato. Así pues, el manejo de las vías aéreas es una prioridad, pero se debe llevar a cabo con el mayor cuidado posible.

La maniobra de permeabilización de las vías aéreas en pacientes con traumatismo es la tracción mandibular, en lugar de la extensión de la cabeza y elevación del mentón. En caso de indicarse la intubación endotraqueal, debe realizarse una secuencia de intubación rápida para reducir la tos y los movimientos espontáneos del paciente. En casos de pacientes estables y colaboradores, en ambientes controlados (p. ej., quirófano) y con personal entrenado, la intubación con fibra óptica y paciente despierto puede brindar excelentes resultados. Se debe estar preparado para un posible caso de vías aéreas difíciles y contar con dispositivos adicionales que permitan lograr vías aéreas definitivas en el menor número de intentos posibles (Walz *et al.*, 2007).

El nivel de mayor movilidad de la columna cervical durante la intubación endotraqueal es la unión occipito-cervical. Por este motivo, un ayudante del equipo realizará la inmovilización de la cabeza con dos manos siempre que se vaya a intubar un paciente con posible traumatismo raquímedular. Adicionalmente se retira la parte anterior del collar cervical para permitir la adecuada elevación de la mandíbula. Aplicar presión cricoidea (maniobra de Sellick) en estos pacientes es una maniobra segura en pacientes con traumatismo cervical alto.

En los pacientes que no requieran intubación endotraqueal se debe mantener una SO_2 mayor a 90%, utilizando el sistema de oxigenación requerido según el caso. La hipoxia adicional daña secundario a la médula espinal y demás sistemas comprometidos por el traumatismo.

Manejo de la circulación

Los pacientes con lesiones por encima de T5 pueden presentar hipotensión secundaria a vasodilatación arterial y venosa sistémica (choque neurogénico) como consecuencia de pérdida del tono simpático. En estos casos no se presenta taquicardia como respuesta a la hipotensión (como ocurre en el choque hipovolémico) sino bradicardia secundaria al compromiso de la inervación simpática del corazón. En el peor de los escenarios, ambos tipos de choque pueden estar presentes. El objetivo ideal es evitar cualquier episodio de hipotensión (PAS menor a 90 mm Hg), e idealmente mantener una PAM mayor a 90 mm Hg.

Como medida inicial para el manejo del choque neurogénico el paciente debe estar en posición de Trendelenburg. Se debe tener cuidado de no realizar flexión de los muslos y elevación de los miembros inferiores, lo cual puede empeorar lesiones de la columna toracolumbar; en su lugar, toda la camilla debe ser inclinada. Además se utilizará atropina y catecolaminas según esté indicado. Los líquidos endovenosos se deben utilizar con precaución pues el estado vasopléjico puede facilitar la aparición de edema pulmonar. Al inicio, los cristaloides se pueden utilizar en la reanimación del paciente con TRM. Los coloides tienen la ventaja de ser isoosmolares y a la vez poseer presiones oncóticas variables. Su mayor desventaja es la aparición de reacciones anafilácticas y coagulopatía. Los de elección son las gelatinas y el hidroxietil-almidón (del inglés, HES) (200/0.5 o 300/0.4). En estudios experimentales, las soluciones salinas hipertónicas se han asociado a una disminución de la adhesión leucocitaria, aumento del flujo sanguíneo medular y mejoría en la función neurológica. Sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica aún no está apoyada por estudios controlados, y su uso debe justificarse en casos específicos.

La hipotermia puede aparecer como consecuencia de TRM asociado a choque neurogénico, hipovolémico o ambos, y debe ser prevenida y corregida a tiempo. Se deben retirar las ropas húmedas y cubrir al paciente con una cobija o manta térmica. El uso de líquidos endovenosos tibios es una medida útil si puede hacerse de manera controlada.

Tratamiento farmacológico

Desde los decenios de 1980-89 y 1990-99 se publicaron los estudios *National Acute Spinal Cord Injury* (NASCIS) I, II y III, respecto al uso de metilprednisolona en TRM (Bracken *et al.*, 1985, 1990 y 1997). Reportes preliminares indicaron mejores índices de recuperación de la función motora y sensitiva con el uso de dosis altas de esteroides, con lo cual se popularizó su uso. Sin embargo, revisiones posteriores de estos estudios evidenciaron problemas en su metodología y estudios posteriores no pudieron reproducir sus resultados. Asimismo, se acumuló evidencia sobre los efectos adversos (p. ej., neumonía, sepsis, infecciones de heridas, úlceras gastrointestinales, tromboembolismo pulmonar) asociados a estas dosis altas de esteroides. En pacientes con traumatismo craneoencefálico, el uso de esteroides para el manejo del edema cerebral se considera nocivo y actualmente está contraindicado. Esta observación se debe tener en cuenta en pacientes con TRM que presenten traumatismo cerebral asociado. En el año 2002, la AANS y el *Congress of Neurological Surgeons* (CNS) definieron que el tratamiento con metilprednisolona es una opción (y no la norma) en el manejo de pacientes con TRM y que la evidencia sobre los efectos adversos es más consistente que el beneficio clínico. La *National Association of Emergency Medical Services Physicians* (NAEMSP) concluyó en el año 2004 que no se apoya el uso rutinario de esteroides en TRM. En la actualidad, la mayoría de los neurocirujanos y emergenciólogos no utilizan la metilprednisolona en TRM; y entre los

demás, la principal razón para su uso es el temor a implicaciones legales (Hurlbert y Hamilton, 2008).

En la actualidad se continúa una importante tarea de investigación sobre otras alternativas en el manejo del TRM. La mayor limitación que se ha encontrado es la imposibilidad de mostrar con estudios clínicos los beneficios que se han evidenciado en trabajos experimentales de laboratorio, tal y como ha ocurrido con los AINES, naloxona, gangliósidos, entre otros. Los trabajos que se realizan en la actualidad se han centrado en el control de la respuesta de las células inflamatorias mediante el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a sus antígenos de superficie o la activación de macrófagos con funciones neuroprotectoras. Otras líneas de trabajo se centran en el control de la regeneración neuronal y la cicatrización glial. Por último, los trabajos con células madre continúan mostrando resultados experimentales promisorios en lesiones medulares subagudas, desarrollando estrategias que promueven la neuroprotección y neuroregeneración.

Otras medidas generales de manejo del TRM

Es frecuente la aparición de trastornos gastrointestinales durante los primeros días posteriores a traumatismo espinal. El estado de simpatectomía y el reposo prolongado del paciente, además del estado de estrés al que se somete, son las principales causas de aquellas. Es frecuente la aparición de vaciamiento gástrico lento, el cual es consecuencia de la aparición de un reflejo cologástrico inhibitorio secundario a vaciamiento colónico inadecuado (Enck *et al.*, 2006). Durante los primeros días se puede requerir suspender la vía oral, y en caso de distensión abdominal se requiere el paso de una sonda nasogástrica. En fases más tardías de la evolución estos pacientes presentan episodios de estreñimiento e incluso impactación fecal y se debe indicar una dieta rica en fibra e incluso laxantes. Medidas como masajes abdominales y estimulación digital anorrectal pueden aumentar la función intestinal. Es importante prevenir la aparición de úlceras gastrointestinales mediante la administración de protectores de mucosa gástrica, anti H₂ o inhibidores de la bomba de protones.

El traumatismo espinal es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos tromboembólicos. Entre 60 y 100% de los pacientes tendrán trombosis venosa profunda asintomática. En 10 a 20% de los pacientes se presenta embolismo pulmonar, en 5 a 10% es evidente clínicamente y en 2 a 5% puede llegar a ser mortal. Las medidas para prevenir estos eventos, aceptadas en pacientes con TRM que no presenten contraindicaciones, incluyen el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas, medias de compresión graduada y sistemas neumáticos de compresión intermitente (Rogers *et al.*, 2002). Medidas secundarias de profilaxis como el filtro de vena cava inferior se considera en forma profiláctica sólo en casos de pacientes con lesiones medulares completas, con contraindicación para otras medidas terapéuticas, con evidencia de trombos a pesar de anticoagulación, o con un trombo flotante en una vena femoral (Johns *et al.*, 2006).

Las afecciones respiratorias son frecuentes en pacientes con lesiones medulares cervicales y torácicas altas debido a las alteraciones en el patrón respiratorio y a un mecanismo de tos defectuoso, al reposo prolongado en cama y sobrecarga hídrica. Durante la fase aguda del traumatismo, 36% de los pacientes pueden presentar complicaciones respiratorias, las cuales representan 8% de las causas de muertes intrahospitalarias en pacientes con TRM (Burns, 2007). Por esto es importante estar atentos a la aparición de síntomas respiratorios y realizar los análisis respectivos para descartar neumonía, atelectasias, insuficiencia respiratoria, entre otras. Como se comentó, la hipoxemia se debe prevenir y tratar oportunamente. La terapia respiratoria con drenaje postural, tos asistida y vibración es necesaria en estos pacientes para mejorar la función respiratoria. En casos de intubación prolongada, puede ser necesaria una traqueostomía para facilitar el manejo de las secreciones. Se deben administrar líquidos endovenosos basales o ligeramente por debajo de los requerimientos diarios del paciente, para evitar sobrecarga hídrica y edema pulmonar (Berlly y Shem, 2007).

Los pacientes con compromiso vesical presentan al inicio vejiga neurogénica arrefléxica, por lo que es necesario el uso de una sonda vesical a permanencia. Si se sospecha lesión uretral se requerirá manejo conjunto con urología y se utilizará un catéter suprapúbico en lugar de cateterismo uretral. En el paciente que presente habilidades manuales adecuadas, que cuente con un cuidador entrenado, o ambos, se continuará el manejo con cateterismo intermitente. Los pacientes que muestran recuperación del reflejo de micción pueden presentar episodios de micción (incontinencia), pero debido a la disinerxia entre la contracción vesical y la relajación del esfínter, son frecuentes los residuos vesicales altos, y las complicaciones del tracto superior. Para ayudar a corregir esta disinerxia son útiles los α -bloqueadores y la toxina botulínica transuretral o transperineal, así como diversos procedimientos quirúrgicos urológicos (Consortium for Spinal Cord Medicine, 2006).

El plan de rehabilitación integral del paciente, la terapia física para evitar retracciones y la rehabilitación de éste para reintegrarse a la vida futura, se deben iniciar apenas su condición médica desde los puntos de vista cardiovascular y respiratorio lo permita. Un paciente con sección completa cervical, según el nivel, puede utilizar sus manos o no hacerlo, y con lesiones cervicales bajas puede movilizarse en silla de ruedas. Lesiones más altas lo limitarán a la cama. Los pacientes con sección completa dorsal quedarán limitados a silla de ruedas. Con lesiones de columna lumbar o sacra podrán deambular utilizando diversos tipos de ortesis.

Una vez se haya establecido si la lesión es inestable o no, se determinará la necesidad de colocar inmovilización externa de la columna y la forma en la cual se hará esto. En lesiones cervicales inestables se debe colocar tracción cefálica para inmovilizar la columna, disminuir el espasmo muscular paraespinal, disminuir el dolor, evitar un aumento de la lesión de estructuras nerviosas, y realinear la columna en caso necesario. Esto puede hacerse mediante la colocación de un tractor, un gancho de

Crutchfield u otro elemento similar. La tracción se debe hacer con el mínimo peso necesario para reducir y realinear la columna. Se acepta la cifra de 2 a 3 libras por el nivel vertebral comprometido. Siempre se debe controlar radiológicamente el proceso de tracción-reducción.

Si la lesión inestable se presenta a nivel dorsal o lumbar, colocar al paciente en cama dura puede ser suficiente al inicio. Su movilización debe hacerse en bloque, y luego se determinará la forma en la cual se inmovilizará la columna lesionada. Esto puede hacerse en la forma de ortesis-corsé de yeso, entre otros, o internamente con artrodesis, instrumentación, o ambos, lo cual implica un procedimiento quirúrgico. El procedimiento a seguir dependerá del nivel de la lesión, de la presencia o no de inestabilidad, de la presencia y severidad de la lesión neurológica, del riesgo de deformidad tardía y deterioro neurológico por ésta, de lesiones sistémicas asociadas, de morbilidad del tratamiento médico comparado con el quirúrgico, de disponibilidad de elementos, costos, factores socioeconómicos y de la preferencia y experiencia del cirujano en el tratamiento de la lesión específica.

El paciente con lesión medular cervical debe ser puesto en una cama Stryker que permita cambios de posición cada 2 h para evitar zonas de presión en piel y facilitar el drenaje de secreciones pulmonares. El aliviar la presión sobre la piel por 5 min cada 2 h, por lo general es suficiente para evitar zonas de presión y ulceración. También pueden utilizarse camas giratorias o con colchón neumático que varía intermitentemente la presión ejercida sobre diferentes zonas del cuerpo. Esta última medida puede además disminuir el riesgo de trombosis venosas profundas.

Manejo del síndrome de disreflexia autonómica

El síndrome de disreflexia autonómica (SDA) se presenta en pacientes con lesiones medulares completas, en estados crónicos de la enfermedad. Los reflejos espinales que controlan las respuestas cardiovasculares no son regulados por las vías de control descendentes, y se presentan cambios plásticos y degenerativos a nivel espinal, lo que ocasiona respuestas autonómicas exageradas ante estímulos aferentes. Debido al predominio de la respuesta del sistema simpático, se presentará vasoconstricción en miem-

bros inferiores y en el lecho vascular esplácnico, lo cual puede llevar a elevaciones peligrosas de la presión arterial e incluso urgencias hipertensivas de difícil control farmacológico (Weaver *et al.*, 2006). La clave en el manejo de estos pacientes es la detección del factor desencadenante del estímulo aferente. Se deben buscar globos vesicales, infecciones urinarias, distensión rectal, abdomen agudo, fracturas, luxaciones y lesiones cutáneas. Este síndrome se debe prevenir antes de la realización de procedimientos quirúrgicos colorrectales, urológicos, ortopédicos y ginecológicos, así como durante el embarazo y el parto (Bycroft *et al.*, 2005).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El manejo quirúrgico en el paciente con traumatismo raquímedular se hace por dos razones: 1) descompresión de tejido nervioso (médula y raíz); y 2) corrección de la inestabilidad de columna fijándola mediante artrodesis, instrumentación o ambas.

La descompresión de la médula está indicada siempre y cuando no exista clínicamente un cuadro de sección medular completa. Se acepta que después de un periodo de 4 h postraumatismo e instauración de sección medular completa, la utilidad del procedimiento descompresivo es nula. Igualmente se sabe que pacientes que presenten déficit total al ingreso, y que a las 24 h éste no haya variado, no van a tener recuperación alguna después. En casos de lesión medular parcial, puede ser útil la descompresión, incluso si ésta se hace en forma tardía. Por otro lado, tratándose de nervios periféricos, la posibilidad de recuperación después de una lesión traumática de éstos (raíces), es alta y se debe realizar siempre que exista la posibilidad. La recuperación de la raíz puede ser la diferencia entre la utilización o no de la función de una mano.

La indicación para realizar artrodesis-instrumentación en pacientes con traumatismo raquímedular se basa en: 1) corregir la deformidad; 2) evitar el dolor; 3) corregir o prevenir la compresión sobre tejido nervioso, en especial, si aún funciona; 4) acelerar la rehabilitación del paciente; 5) disminuir la estancia hospitalaria; y 6) estabilizar la columna.

REFERENCIAS

- Anderson LD, D'Alonzo RT: Fractures of the odontoid process of the axis. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56A:1663.
- Bambakadis NC, Butler J, Horn EM *et al.*: Stem cell biology and its therapeutic applications in the setting of spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;24(3-4):E20.
- Berlly M, Shem K: Respiratory management during the first five days after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2007;30(4):309-318.
- Bernhard M, Gries A, Kremer P *et al.*: Spinal cord injury (SCI) - prehospital management. *Resuscitation* 2005;66(2):127-139.
- Blackmore CC: Evidence-based imaging evaluation of the cervical spine in trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(2):283-291.
- Bledsoe BE, Wesley AK, Salomone JP: for the National Association of EMS Physicians and Clinical Practice Committee. High-dose steroids for acute spinal cord injury in emergency medical services. *Prehosp Emerg Care* 2004;8:313-316.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF *et al.*: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Se-

- cond National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990;322(20):1405-1411.
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG et al.:** Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1985;63(5):704-713.
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR et al.:** Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277(20):1597-1604.
- Burns SP:** Acute respiratory infections in persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007; 18(2): 203-216.
- Bycroft J, Shergill IS, Chung EA et al.:** Autonomic dysreflexia: a medical emergency. *Postgrad Med J* 2005;81(954):232-235.
- Consortium for Spinal Cord Medicine. Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers. *J Spinal Cord Med* 2006; 29(5):527-573.
- CRASH Trial Collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-1328.
- Dennis E:** The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine* 1983; 8:817-831.
- Eftekharpour E, Karimi-Abdolrezaee S, Fehlings MG:** Current status of experimental cell replacement approaches to spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;24(3-4):E19.
- Enck P, Greving I, Klosterhalfen S et al.:** Upper and lower gastrointestinal motor and sensory dysfunction after human spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:373-384.
- English E:** Mechanism of spinal cord injuries. En: Tator CH (ed): *Early management of acute espinal core injury*. New York: Raven Press, 1982:25-39.
- Frymoyer JW, Krag MH:** Spinal Stability and Instability. En: Dunsker SB, Schmidek HH, Frymoyer J, Kahn HI AK (eds): *The instable spine*. Orlando: Grune & Stratton, inc., 1986:1-16.
- Gehweiler JA, Osborne RL, Becker RF:** *The radiology of vertebral trauma*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1980.
- Gerlock AJ, Kirchner SG:** Advanced exercises in diagnostic radiology. En: HeHer RM, Kaye JJ (eds): *The cervical spine in trauma*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1978.
- Hoffman JR et al.:** Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. National Emergency X-Radiography Utilization Study (NEXUS) Group. *N Engl J Med* 2000;343(2):94-99.
- Holdsworth FW:** Fractures, dislocations and fracture dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg* 1963;45B:6-20.
- Holdsworth FW:** Fractures, dislocations and fracture dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg* 1970;52A:1534-1551.
- Hurlbert RJ, Hamilton MG:** Methylprednisolone for acute spinal cord injury: 5-year practice reversal. *Can J Neurol Sci* 2008;35(1):41-45.
- Jefferson G:** Fracture of the atlas vertebra. Report of four cases and review of those previously recorded. *Br J Surg* 1920;7: 407.
- Johns JS, Nguyen C, Sing RF:** Vena cava filters in spinal cord injuries: evolving technology. *J Spinal Cord Med* 2006; 29(3):183-190.
- Kaji A, Hockberger R:** Imaging of spinal cord injuries. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(3):735-750.
- Kirkaldy-Willis VJH, Wedge JH, Yong-Hing K et al.:** Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. *Spine* 1978;3:319-328.
- Kirkaldy-Willis WH:** Lumbar spondylosis and stenosis. En: Cauthen JC (ed): *Lumbar spine surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
- Long DM, Filtzer DL, Ben Debba M et al.:** Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg* 1988;69:61.
- Luce JM:** Medical management of spinal cord injury. *Crit Care Med* 1985;13:126.
- Mainman DL, Larson SJ:** Management of bilateral locked facets of the cervical spine. *Neurosurgery* 1986;18:542-547.
- Marshall JJ:** Judicial hanging. *Br Med J* 1888;2:779. New York: McGraw-HiH Book Company, 1985; 22: 192-227.
- Panjabi MM, Pelker RP, White AA:** Biomechanics of the spine. En: Wilkins RH, Rengachary SS (ed): *Neurosurgery*. vol 1. New York: McGraw-Hill Book Company, 1985;22:192-227.
- Rawlings HI CE, Wilkins RH, Martínez S et al.:** Osteoporotic sacral fractures: A clinical study. *Neurosurgery* 1988;22: 72-76.
- Rechtine GR II:** Nonoperative management and treatment of spinal injuries. *Spine* 2006;31(suppl 11):S22-S27.
- Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G et al.:** Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002;53:142-164.
- Schneider RC, Cherry G, Pantek H:** The syndrome of acute central cervical spinal cord injury. *J Neurosurg* 1954;11: 546-577.
- Sharma OP, Oswanski MF, Joseph RJ et al.:** Venous thromboembolism in trauma patients. *Am Surg* 2007;73(11): 1173-1180.
- Stiell IG et al.:** The Canadian C-spine rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA* 2001;286(15): 1841-1848.
- Stiell IG, Bennett C:** Implementation of clinical decision rules in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2007; 14(11):955-959.
- Sundgren PC, Philipp M, Maly PV:** Spinal trauma. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17(1):73-85.
- The Section on Disorders of the Spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for management of acute cervical spinal injuries. Chapter 8. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002;50(Suppl):S58-S62.
- The Section on Disorders of the Spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for management of acute cervical spinal injuries. Chapter 9. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002;50:S63-S72.
- The Unstable Spine. Grune & Stratton Inc, Orlando, 1986. Gay JR, Abbott KH. Common whiplash injuries of the neck. *JAMA* 1953; 152:1698.
- Trafton PG, Boyd CA:** Computerized Tomography of thoracic and lumbar spine injuries. *J Trauma* 1984;24:506.
- Vickery D:** The use of the spinal board after the pre-hospital phase of trauma management. *Emerg Med J* 2001;18(1): 51-54.
- Walz JM, Zayaruzny M, Heard SO:** Airway management in critical illness. *Chest* 2007;131(2):608-620.
- Weaver LC, Marsh DR, Gris D et al.:** Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: central mechanisms and strategies for prevention. *Prog Brain Res* 2006;152:245-263.
- White AA, Panjabi MM:** *Clinical biomechanics of the spine*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1978.

Neurotoxicología

Gustavo Pradilla Ardila, Manuel G. Uribe-Granja

Los tóxicos pueden afectar el sistema nervioso (SN) en forma aguda, subaguda o crónica. Los efectos neurotóxicos agudos producen cambios fisiológicos en el SN sin degeneración celular. Con frecuencia, se presentan después de una dosis única grande y son rápidamente reversibles. Los crónicos se asocian con cambios patológicos, requieren dosis moderadas pero repetidas y sólo desaparecen si hay regeneración de las células lesionadas. La forma subaguda combina elementos de las dos anteriores. Las enfermedades neurotóxicas se clasifican según la célula blanco afectada por la neurotoxina en neuronopatías, axonopatías y mielinoopatías. Desde el punto de vista clínico, el daño puede ser central (encefalopatía, mielopatía) o periférico (neuropatía).

INSECTICIDAS

Según la OMS, en el año 2000 se registraron 25 000 000 de intoxicaciones por insecticidas que causaron 200 000 muertes. La tasa de mortalidad por exposición ocupacional es inferior al 1% y superior al 10% en los intentos suicidas. Se considera que la mortalidad por organofosforados fluctúa entre 4 y 30% (Pradilla, 2007). El escaso conocimiento sobre el manejo adecuado de estos productos por parte de personas que están en contacto con ellos es la causa más frecuente de intoxicación, seguida de su uso con fines suicidas o criminales, al igual que su utilización con objetivos industriales.

ORGANOFOSFORADOS

Aunque hay más de 100 insecticidas organofosforados, aquellos con propiedades neurotóxicas son los siguientes: clorpirifos DEF, DFP, DMPA, diazinón, dimetoato, EPN, fentión, haloxón, leptofos, malatión, merfos, mipafox, monocrotofos, paratión, tricloronato (fitosol), triclorfón (dipterex, cebi-

rán, neguvon), metamidofos (Tamarón), triortocresilfosfato (TOCF). Los organofosforados tienen toxicidad aguda relativamente alta, pero baja toxicidad crónica. Su neurotoxicidad no es uniforme y no representan una sola entidad ya que su curso clínico, respuesta al tratamiento y resultado final, son altamente variables. Por ello, algunos autores consideran que cada insecticida organofosforado debería considerarse como un tóxico individual para efectos de su manejo (Eddleston *et al.*, 2005).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas debidas a intoxicación por organofosforados se dividen en agudas, subagudas y crónicas.

Toxicidad aguda

Los efectos tóxicos agudos de los organofosforados clásicamente se atribuyen a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, lo que produce intoxicación aguda por acetilcolina endógena. El cuadro se caracteriza por efectos muscarínicos autónomos, nicotínicos y del SNC, que pueden ocasionar la muerte (cuadros 23-1 a 23-3) (Pradilla, 1989). Sin embargo, también se ha postulado otro mecanismo de toxicidad aguda, caracterizado por una reacción hiperérgica en el SN, donde el tóxico es el estímulo antigénico que origina leucoencefalopatía aguda difusa. Además, pueden observarse cuadros clínicos de encefalopatía y mielopatía con desmielinización multifocal, que mejoran con corticosteroides y semejan un brote de es-

Cuadro 23-1. Neurotoxicidad por organofosforados. Efectos muscarínicos

Salivación	Cólicos abdominales
Lacrimación	Naúseas y vómito
Incontinencia urinaria	Miosis
Diarrea	Broncoconstricción
Bradycardia	Hipersecreción bronquial
Bloqueo cardíaco	Sudoración

Cuadro 23-2. Neurotoxicidad por organofosforados. Efectos nicotínicos

Fatiga muscular Adinamia Temblores Fasciculaciones	Parálisis Taquicardia Hipertensión arterial
-------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

clerosis múltiple (Rosselli *et al.*, 1979). En fecha reciente se ha informado de la existencia de un cuadro de miopatía aguda caracterizada por necrosis segmentaria de la fibra muscular más frecuentemente del diafragma que de los músculos de las extremidades, causado por paratión, diazinón, tricloronato e intoxicación mixta por malatión y diazinón (Ruszyak *et al.*, 2004).

Toxicidad subaguda

El síndrome intermedio es una manifestación subaguda con alta mortalidad debida a la intoxicación por organofosforados, que con frecuencia no se diagnostica de manera apropiada. Se caracteriza por parálisis de los músculos proximales de las extremidades, de los flexores del cuello, de los nervios craneales motores y de los músculos de la respiración. Se observa 24 a 96 h después de la intoxicación luego de una fase colinérgica bien definida. Los compuestos incluidos en la génesis de este síndrome son: fentión, dimetoato, monocrotofos, metamidofos, triclorfón y paratión. Algunos casos pueden requerir en forma urgente soporte ventilatorio. La parálisis mejora en cerca de 18 días. Algunos pacientes mueren, otros se recuperan totalmente y en otros hay secuelas como polineuropatías retardadas. Los estudios electromiográficos sugieren un defecto postsináptico, y esta alteración de la unión neuromuscular parece ser el origen de los síntomas paralíticos (Pradilla *et al.*, 1989; He *et al.*, 1998).

Toxicidad crónica

El cuadro neurotóxico crónico más estudiado es el de la polineuropatía retardada, la cual se caracteriza por degeneración axonal distal simétrica que aparece tanto en el SNP como en determinados haces del SNC (axonopatía distal). No se debe a inhibición de la acetilcolinesterasa, sino a la de una enzima esterásica denominada esterasa neurotóxica. La enzima así inhibida envejece y, mediante un proceso bioquímico, pierde su respuesta a los reactivadores para llevar al cuadro neurotóxico. Casi todos los casos clínicos se han atribuido a TOCF, pero también hay que considerar otros tóxicos como mipafox, triclorfón y metamedifos; además, se ha informado de casos de

intoxicaciones colectivas sobre todo con licores adulterados. Al comienzo hay alteraciones gastrointestinales seguidas por un periodo latente de 8 a 18 días, luego del cual se presentan calambres y parestesias en manos y pies, con debilidad progresiva en las extremidades inferiores, alteración de la marcha e incluso pie caído bilateral. Los reflejos aquilianos están ausentes. Una o dos semanas después puede haber debilidad de las manos y, a veces, mano péndula. La sensibilidad superficial está disminuida. El LCR es normal y la velocidad de conducción motora muestra un retardo moderado. La recuperación es lenta y con secuelas que persisten por muchos años e incluyen espasticidad, reflejos patológicos y ataxia; esto indica lesión de las vías corticoespinales y espinocerebelosas, inicialmente enmascaradas por la neuropatía periférica pero que corresponden a mieloneuropatía (Moretto y Lotti, 1998; Carod-Artal y Speck-Martins, 1999; Sevim *et al.*, 2003). En los últimos años se ha demostrado que alteraciones de la neuroconducción son una manifestación importante de la forma crónica de estas intoxicaciones, además de problemas visomotores y psicomotores, irritabilidad, ansiedad, fatiga, letargo, problemas de memoria, depresión y reacciones esquizofrénicas, todos los cuales pueden persistir durante varios años (Rosenstock *et al.*, 1991; Roldán-Tapia y Sánchez-Santed, 2004; Roldán-Tapia *et al.*, 2005). También se han descrito algunos casos de parkinsonismo transitorio que se resuelven por completo de modo espontáneo, semanas después de la fase aguda (Muller-Vahl *et al.*, 1999; Bhatt *et al.*, 1999).

Diagnóstico

El diagnóstico de intoxicación por organofosforados se realiza mediante los antecedentes de exposición al tóxico o su sospecha y la identificación de manifestaciones clínicas de un síndrome colinérgico, neuropatía, encefalopatía o mielopatía. El descenso en el nivel de colinesterasas séricas verdaderas, en especial la eritrocitaria, ayuda al diagnóstico en los cuadros agudos, mientras que en los crónicos sirve para monitorizar el efecto de la exposición a compuestos que también son inhibidores activos de la enzima. Debe tenerse en cuenta que el proceso de recuperación de la enzima es lento. El estudio toxicológico de orina y sangre confirma el diagnóstico. (O'Malley, 1997; Aygun *et al.*, 2002). Los estudios electrofisiológicos en la intoxicación aguda por organofosforados muestran una velocidad de conducción nerviosa que suele ser normal o levemente disminuida, amplitud reducida de los potenciales de acción compuesta y sugerencia de lesión en la unión neuromuscular. La respuesta muscular a un solo estímulo demuestra una respuesta repetitiva, la cual en forma característica desaparece con la estimulación repetida. El diagnóstico diferencial se establece con entidades diversas como edema pulmonar agudo, infarto de miocardio, coma diabético, infartos cerebrales, encefalitis, insolación, miastenia grave, botulismo, síndrome de Guillain-Barré, gastroenteritis, neumonía y esclerosis múltiple. En los niños también deben considerarse los diagnósticos de asma, neumonía y epilepsia.

Cuadro 23-3. Neurotoxicidad por organofosforados. Signos de compromiso del sistema nervioso central

Ansiedad Insomnio Pesadillas Confusión Irritabilidad	Inestabilidad emocional Convulsiones Depresión del sistema respiratorio Depresión del sistema cardiaco Coma
------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tratamiento

El tratamiento de la fase aguda del síndrome colinérgico se orienta al mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea, el control de la hipoxia, el tratamiento con atropina y pralidoxima, así como la descontaminación. Aunque la dosis óptima de atropina se desconoce, se recomienda administrar una dosis suficiente para mantener la frecuencia cardíaca por encima de 80/min, la presión arterial sistólica por encima de 80 mm Hg y los pulmones limpios. De acuerdo con lo anterior, se sugiere iniciar con 2 a 3 mg IV y duplicar la dosis si no hay respuesta. La estrategia de observar el tamaño pupilar a medida que se administra la atropina, como un indicador de seguimiento terapéutico, es una costumbre que lamentablemente no está sustentada por estudios clínicos controlados. La administración de oximas, que regeneran las colinesterasas, no ha demostrado que mejore el pronóstico, en parte por la mala calidad de los estudios publicados hasta el momento. No obstante, algunos autores recomiendan una dosis de 30 mg/kg, hasta 2 g, y repetir cada 12 h si es necesario. Las benzodiazepinas se consideran el tratamiento de elección para el control de las crisis convulsivas, aunque no hay estudios que respalden su uso. En ocasiones, se ha usado la técnica de la exanguinotransfusión. Los pacientes con síndrome intermedio requieren soporte vital y respiratorio. En casos de encefalopatía o mielopatía tipo leucoencefalopatía aguda difusa, se deben administrar corticosteroides. La neuropatía no tiene tratamiento específico. La recuperación total ocurre dentro los 10 primeros días, cuando se realiza el tratamiento óptimo en forma oportuna. La muerte por lo general ocurre en pacientes gravemente intoxicados y no tratados las primeras 24 horas. El paciente debe evitar la reexposición hasta que la actividad colinesterásica sea el 75% de la normal (Bucley *et al.*, 2004; Eddleston *et al.*, 2007; Roberts y Aaron, 2007).

ORGANOCORADOS

El organoclorado más conocido es el diclorodifeniltricloroetano (DDT). Otros son aldrín, clordano, clordecona, dieldrín, mirex y lindano. Sólo se conoce el mecanismo de acción del DDT, que aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal al sodio. Se ha postulado que el dieldrín actúa en el hipocampo y otras áreas límbicas, y su efecto al parecer es mediado por aminas biogénicas en el cerebro, en especial las catecolaminas. En fecha reciente se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson por su potencialidad para promover la muerte de las células de la sustancia negra (Kanthasamy *et al.*, 2005). El DDT produce disestesias en la cara, lengua y piel, hiperreflexia, ataxia, vómito, temblor, nistagmo, incoordinación, convulsiones y mioclonías. Los demás organoclorados producen temblor, fiebre y convulsiones y, en el caso de la clordecona (Kepone), opsoclono e hipertensión intracraneal. Se ha sugerido que el lindano tiene una acción tóxica directa sobre el músculo y se ha documentado un caso de miopatía proximal. El diagnós-

tico se debe confirmar con el análisis del contenido gástrico, de sangre y de orina. El tratamiento consiste en eliminación del tóxico, uso de colestieramina y propranolol para el temblor, y diazepam y fenobarbital para el control de las convulsiones. Se ha considerado que el pronóstico en general es favorable (Pradilla, 1989). Aunque poco se sabía sobre los efectos de exposición a largo plazo, un estudio con trabajadores de fumigación retirados que usaron DDT durante muchos años, demostró la presencia de alteraciones neuropsicológicas y psiquiátricas permanentes directamente relacionadas con la duración de la exposición (Van Wendel de Joode B *et al.*, 2001).

CARBAMATOS

La toxicidad de los carbamatos se debe a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, lo cual resulta en un cuadro clínico similar al observado luego de la intoxicación por organofosforados. No obstante, el cuadro clínico ocasionado por intoxicación por carbamatos es más breve. Además, pueden observarse coma y muerte, dependiendo de la dosis ingerida, sobre todo cuando el tóxico se utiliza con fines suicidas. El producto más conocido es el propoxur (Baygón). El tratamiento se hace con atropina. Se ha informado de neurotoxicidad retardada después de la ingestión de carbaril, caracterizada por debilidad de las cuatro extremidades, al recuperarse el paciente de la toxicidad colinérgica aguda, con cambios electrofisiológicos compatibles con neuropatía periférica axonal. El cuadro es similar al descrito en la intoxicación por organofosforados. Aunque infrecuentes, también se han descrito pocos casos de síndrome intermedio por carbamatos (Pradilla, 2005; Paul y Mannathukkar, 2005). Hay informes de alteraciones neuropsicológicas persistentes hasta un año después de la intoxicación aguda por carbamatos, en pacientes con estudios neuroradiológicos de cerebro normales (Grant *et al.*, 1980).

HERBICIDAS

El paraquat es un herbicida bien conocido por sus efectos tóxicos, en especial pulmonares. La neurotoxicidad por el paraquat ha sido poco informada. Sin embargo, puede causar encefalopatía de carácter hemorrágico con edema. (Briassoulis *et al.*, 2001).

REPELENTE DE INSECTOS

La dietiltoluamida (DEET), el repelente de insectos más común, se usa desde 1957, y ha sido causa de encefalopatía tóxica especialmente en niños. Se absorbe a través de la piel. Su toxicidad depende de su concentración. Las preparaciones que contienen menos de 50% de DEET son seguras, aunque pueden causar urticaria y anafilaxia. La encefalopatía se ha producido por la aplicación

extensa y repetida de preparaciones de hasta 20% de DEET. Las soluciones más concentradas originan lesiones dérmicas importantes como eritema, ampollas, necrosis de la piel y dejan cicatrices residuales. La ingestión de DEET causa de manera rápida coma, convulsiones, hipotensión intensa y depresión respiratoria; la mortalidad puede llegar hasta 40%. Debe evitarse el uso de repelentes de insectos que contengan más de 50% de DEET, en particular en niños (Briassoulis *et al.*, 2001; Sudakin y Trevathan, 2003).

METALES

ARSÉNICO

La toxicidad por arsénico se ha asociado con la ingestión del trióxido arsenical que actúa sobre el ácido lipoico, componente del complejo piruvato deshidrogenasa. De acuerdo a lo anterior, y desde el punto de vista químico, se manifiesta como una deficiencia de tiamina.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, la intoxicación por arsénico se presenta como una neuropatía periférica subaguda o crónica con compromiso en las extremidades inferiores, que puede evolucionar en 1 a 5 semanas (Ratnaike, 2003). En ocasiones, el cuadro clínico puede semejar un síndrome de Guillain-Barré (Perriol *et al.*, 2006). Las manifestaciones clásicas de hiperqueratosis palmar y plantar, melanosis y líneas de Mee orientan el diagnóstico (Ratnaike, 2003) (figura 23-1). En casos crónicos debidos a exposición prolongada, la neuropatía periférica se puede acompañar de un síndrome tabético, incluso con alteraciones de pares craneales. La recuperación es gradual y cuando hay atrofia marcada y pérdida intensa de la sensibilidad, la mejoría puede demorar hasta dos años o dejar secuelas permanentes. Se han observado movi-

mientos oculares anormales por intoxicación con arsénico, principalmente nistagmo evocado al mirar hacia arriba y alteración para sostener la mirada vertical (Nakamagoe *et al.*, 2006). También se han presentado casos de intoxicación arsenical en pacientes sometidos a tratamientos homeopáticos, aspecto que debe alertar a la comunidad médica y a la sociedad (Chakraborti *et al.*, 2003; Prasad *et al.*, 2006).

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por arsénico (aguda y crónica) debe de hacerse con quelantes, los cuales deben administrarse durante tiempo prolongado. El tratamiento de la fase aguda se hace con lavado gástrico y catárticos osmóticos. Debe mantenerse un adecuado volumen plasmático, de líquidos y electrolitos. El BAL (2,3-dimercaptopropanol) se aplica IM en dosis de 4 a 5 mg/kg cada 4 h, durante 24 h, luego a intervalos de 6 h por 2 a 3 días y después en dosis menores por un total de 10 días. Para el tratamiento de casos de intoxicación crónica se recomiendan 2.5 mg/kg cuatro veces al día por dos días, dos veces al tercer día y se continúa con una inyección diaria hasta completar 10 días (Ratnaike, 2003). El método UIS (Universidad Industrial de Santander) de quelación se recomienda en casos agudos y crónicos de intoxicación. En los casos agudos, se aconseja la administración de penicilina cristalina (biotransformación en penicilamina) a razón de 500 000 UI/kg/día durante 3 días, con diuresis forzada y control de la excreción del tóxico. Si es necesario, puede repetirse en series de tres días. Para los casos crónicos, se sugiere el uso de penicilina benzatínica, 1 200 000 UI/día IM para adultos y 600 000 UI para niños por 3 días, con control del nivel del tóxico en la orina. Para el mantenimiento del tratamiento de quelación, durante 3 a 6 meses se aplica penicilina benzatínica mensual a dosis de 1 200 000 UI/día IM para los adultos y 600 000 UI para los niños. La plasmaféresis se ha utilizado en casos agudos y graves, y es efectiva si se utiliza en forma temprana (Son *et al.*, 2007).

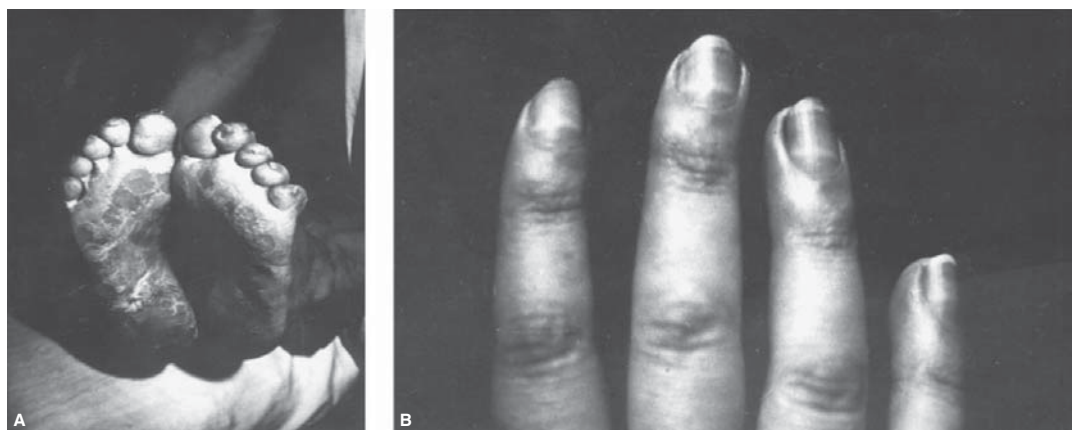


Figura 23-1. Intoxicación por arsénico. Hiperqueratosis plantar (panel A) y líneas de Mee (panel B) en un paciente con intoxicación por arsénico.

PLOMO

Manifestaciones clínicas

El plomo afecta tanto el SNC, donde produce daño capilar (neurovasculopatía), como el SNP en el cual induce mielinopatía. El cuadro clínico incluye encefalopatía, que es más grave y más frecuente en los niños que en los adultos. Hay disminución del nivel de conciencia y desorientación. Después de un periodo de horas o semanas, aparecen estupor, coma y convulsiones, con papiledema, alteraciones neurológicas, ceguera y anemia. En los estudios de LCR se observan pleocitosis y aumento de la proteinorraquia. La neuropatía es motora, y en los adultos afecta primero las extremidades superiores y luego las inferiores, a diferencia de los niños en quienes esta secuencia se invierte. La alteración de los miembros origina mano péndula y pie caído. La sensibilidad se altera en menor grado que la motilidad, y el compromiso es asimétrico. Los cólicos abdominales son frecuentes y se deben a un trastorno autonómico. El tóxico se encuentra en la sangre y orina. Se observa punteado basófilo en los eritrocitos y hay aumento de la excreción urinaria de coproporfirinas y ácido δ aminolevulínico. Los depósitos metálicos en las metafisis de los huesos largos son inconstantes (figura 23-2). Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) puede revelar lesiones hiperintensas en los núcleos de la base (Fluir *et al.*, 2007). La incidencia de secuelas de esta forma de encefalopatía es alta (82%), y las más frecuentes son convulsiones, retardo mental, parálisis cerebral y atrofia óptica. En cambio, si la neuropatía se diagnostica y se trata con rapidez, su pronóstico es bueno con recuperación en pocos meses.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación aguda se debe enfocar en la descontaminación (lavado gástrico, catárticos) y aplicación IV lenta de cloruro de calcio al 10% (10 a 20 mL). Para el dolor abdominal se puede utilizar sulfato de atropina y otros antiespasmódicos. Para el tratamiento de

quelación se utiliza calcio disódico EDTA en dextrosa al 5% mediante goteo intravenoso (50 mg/kg/día) o IM. En los casos de encefalopatía puede administrarse hasta una dosis de 70 mg/kg/día en series de 5 a 7 días, o de manera alterna 20 a 30 mg/kg/día por 3 días. Las convulsiones requieren de grandes dosis de diazepam o barbitúricos. El edema cerebral se trata con corticosteroides y manitol. El método UIS de quelación utiliza penicilina cristalina con diuresis forzada. Para tratar la intoxicación crónica se utilizan los mismos fármacos que para los cólicos, al igual que el uso de quelantes como el calcio disódico EDTA en dosis más bajas o de D-penicilamina por 1 a 6 meses (20 a 40 mg/kg/día). El método UIS de quelación se basa en el uso de penicilina benzatínica. En algunos casos puede ser necesario el tratamiento de la encefalopatía de igual manera como en la intoxicación aguda. En los últimos años se han identificado efectos subclínicos de la exposición a este metal, en especial neuropsicológicos, con niveles séricos bajos del metal. No obstante, este es un tema controversial (Chen *et al.*, 2007; Glidow, 2004; Schwartz *et al.*, 2000).

TALIO

La fisiopatología de la toxicidad por talio se ha explicado por la gran afinidad de las membranas mitocondriales por los grupos sulfhidrilo en los axones del SNC y del SNP, lo cual induce cambios en la fosforilación oxidativa (axonopatía central y periférica). También se ha informado de pacientes con lesiones degenerativas neuronales en el hipotálamo y lóbulo límbico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más importantes son encefalopatía aguda y neuropatía crónica. En las primeras 24 h puede ocurrir la muerte, precedida por agitación, delirio, estupor y coma, además de choque por colapso vasomotor, y gastroenteritis hemorrágica. En la primera semana, hay hiperalgesia distal en las extremidades inferiores, insomnio y ptosis palpebral en algunos casos. Después, hay aumento de las parestesias, ataxia, paresia especialmente de las extremidades inferiores (distal), al principio con hiperarreflexia y luego hiporreflexia e incluso arreflexia, atrofia muscular, temblor, coreoatetosis, afección de los pares craneales (oculomotores, facial, vestibular o neuropatía óptica), ansiedad, mioclonías y crisis tónico-clónicas generalizadas. Pueden también observarse estados confusionales, psicosis orgánicas (la demencia es permanente como secuela en quienes sobreviven a coma prolongado) y parálisis pseudobulbar, lo mismo que anomalías autonómicas (taquicardia, hipertensión, sialorrea, fiebre). Junto con este estado, se presenta la alopecia progresiva y universal (15 a 40 días después de la ingestión), (figura 23-3). Se debe anotar que, en algunos casos, este signo cardinal no se presenta o es mínimo. Las secuelas de la neuropatía pueden ser leves, moderadas o graves. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el lupus, la porfiria intermitente aguda, el síndrome de Guillain-Barré,



Figura 23-2. Intoxicación por plomo. Obsérvese la presencia de depósitos metálicos en las metafisis de los huesos largos.



Figura 23-3. Alopecia progresiva universal en un paciente con intoxicación por talio.

las neuropatías periféricas de otras causas, los síndromes conversivos y las psicosis orgánicas.

Tratamiento

La eficacia del tratamiento es tema de controversia. Se recomienda el uso de quelantes y cloruro de potasio. El tratamiento de la intoxicación aguda se hace con lavado gástrico y enema. La hemodiálisis y la hemoperfusión pueden ser útiles. No se recomienda la perfusión con ditiocarb por efectos adversos. En su lugar se aconseja la quelación con penicilina (Misra *et al.*, 2003; Saha *et al.*, 2004).

MANGANESO

El manganeso es un metal pesado que se considera esencial para el funcionamiento del organismo. Las dos causas más importantes de intoxicación por este metal son la exposición en el ambiente, o aumento en los niveles séricos en pacientes con insuficiencia hepática y en aquellos que reciben alimentación parenteral total. Otras causas menos comunes son los aparatos para soldadura, el uso de compuestos herbales de la China y el consumo de drogas. Se ha demostrado una correlación clara entre niveles de manganeso altos en el suero y en el pelo, y la presencia de lesiones hiperintensas en los núcleos de la

base en imágenes de T1 en estudios de resonancia magnética. Las manifestaciones de toxicidad neurológica más comunes son parkinsonismo, deterioro cognitivo, y alteraciones neuropsiquiátricas y del sueño. Otras manifestaciones menos frecuentes son las crisis oculogiras, el tremor en "cuenta monedas", la atetosis, la sordera sensorineural, la pérdida de la libido y los calambres musculares. En la actualidad, no existe un tratamiento definitivo para neurotoxicidad por manganeso. No obstante, en muchas ocasiones los movimientos anormales mejoran significativamente con el uso de levodopa, en especial en aquellos casos en los cuales las concentraciones altas de manganeso están asociadas con insuficiencia hepática. Por último, se recomienda que la complementación de manganeso en la nutrición parenteral total no exceda de 0.018 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{día}$.

MERCURIO

El mercurio existe en tres formas: elemental (metálica), orgánica e inorgánica. El mercurio inorgánico es una toxina industrial. En la naturaleza, el mercurio orgánico se encuentra en forma de vapor de mercurio, el cual se evapora del suelo y del agua; las fuentes más importantes de esta forma del mercurio son los volcanes, los incineradores y el uso de carbón. El mercurio en vapor se convierte entonces en su forma soluble, la cual retorna a la tierra en forma de lluvia. El mercurio también se encuentra en los sedimentos acuáticos, de donde es convertido en metilmercurio, y así entra a la cadena alimentaria de los peces. Según lo anterior, debe tenerse en cuenta que algunos peces como el pez espada, el tiburón, y el robalo tienen altas concentraciones de esta forma de mercurio. En contraste, el mercurio elemental se encuentra sobre todo en las amalgamas dentales y en los termómetros. Aunque esta forma de mercurio es menos tóxica que la orgánica o la inorgánica, debe recordarse que el mercurio elemental es el único metal en forma líquida a temperatura ambiente, y que a esta temperatura puede evaporarse, lo cual permite su entrada a la corriente sanguínea a través de la absorción e inhalación. Una vez en la corriente sanguínea, el mercurio elemental se oxida a mercurio inorgánico. Los pulmones y el sistema nervioso central son los principales órganos blanco del mercurio elemental. En estos casos, la neuropatía periférica y la nefrotoxicidad son poco comunes. En contraste, los órganos blanco del mercurio inorgánico son el aparato gastrointestinal y los riñones; el sistema nervioso central se afecta sólo en casos de exposición crónica. Por último, el principal órgano blanco de la intoxicación por mercurio orgánico es el sistema nervioso central. Al respecto, debe recordarse que el metilmercurio tiene una predilección especial por las células granulosas del cerebelo, las neuronas de la corteza calcarina, y las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal. La inhalación de vapor de mercurio produce el eretismo, que se caracteriza por la triada de gingivitis, temblor, y enfermedad neuropsiquiátrica. La intoxicación por metilmercurio es un proceso crónico, aun cuando su causa sea una exposición

aguda al tóxico. Las manifestaciones neurológicas más comunes de esta toxicidad incluyen temblor, ataxia, disartria, alteraciones en los campos visuales, sordera, y parestesias acras y circunmorales. Los cambios de comportamiento más frecuentes en estos pacientes incluyen irritabilidad, comportamiento explosivo, pobre autocontrol e insomnio. La exposición prenatal resulta en retraso mental. Para el tratamiento de esta forma de toxicidad se recomienda retirar al paciente de la fuente de mercurio. No se ha demostrado de manera definitiva que el uso de quelantes afecte el pronóstico de estos pacientes. No obstante, se recomienda el DMSA (ácido dimercaptosuccínico) para el tratamiento de la intoxicación por mercurio.

TÓXICOS AÉREOS

MONÓXIDO DE CARBONO

Las manifestaciones clínicas de toxicidad por monóxido de carbono son cefalea, somnolencia, fatiga, confusión mental, piramidismo, parálisis, temblor, atetosis, convulsiones, y en casos graves, incontinencia, coma, y muerte. Hay arritmias cardíacas en 20% de los casos. Las lesiones se atribuyen a la formación de carboxihemoglobina que interfiere con la absorción de oxígeno y lleva al establecimiento de hipoxia e isquemia. En los estudios anatomopatológicos se observan necrosis cortical laminar y, característicamente, lesiones necróticas bilaterales del globo pálido. En casos agudos, las imágenes por difusión de los estudios de resonancia magnética demuestran señales hiperintensas, que pueden ser reversibles en la sustancia blanca o en los núcleos de la base (Nuri Sener, 2003; Kinoshita *et al.*, 2005). Es frecuente observar recuperación completa en quienes el periodo de coma ha sido corto. Las secuelas más comunes son amnesia, demencia, mutismo aquinético, afasia, hemiplejía, ceguera cortical, coreoatetosis (que tiende a desaparecer), parkinsonismo persistente, tics y neuropatías periféricas (infrecuentes) (Alogu *et al.*, 2004; Kwon *et al.*, 2004). A veces, se presenta una mejoría transitoria, seguida por recaída que puede llegar hasta el estado vegetativo y la muerte. El tratamiento se realiza con oxígeno y la corrección de la acidosis metabólica, la hipotensión y las arritmias cardíacas. En fecha reciente se ha recomendado el uso de oxígeno hiperbárico en las primeras 24 h de la intoxicación para evitar secuelas cognitivas, y se ha informado la corrección de alteraciones visuales con este tratamiento (Weaver *et al.*, 2002; Ersnli *et al.*, 2004).

SEDANTES HIPNÓTICOS

BARBITÚRICOS

Los barbitúricos tienen un efecto depresor sobre el SNC. En cantidades moderadas interrumpen la transmisión

sináptica, pero a dosis mayores interfieren con las enzimas oxidativas y deprimen el metabolismo celular. Desde el punto de vista clínico, hay alteración del nivel de conciencia, cefalea, disartria, ataxia de la marcha, bradipsiquia, nistagmo y psicosis. La depresión de los centros bulbares origina trastornos respiratorio y circulatorio. Entre las 48 y 72 h pueden desaparecer estos síntomas, en ocasiones se observan crisis convulsivas como señal de deprivación, sin importar que haya o no antecedentes convulsivos. Por esto, se recomienda en estos pacientes la disminución gradual de estas sustancias, más o menos 100 a 200 mg cada 24 a 48 h. La dosis mortal es variable (2 a 20 g). La muerte puede sobrevenir por dificultad o insuficiencia respiratoria o por complicaciones pulmonares. No se han informado secuelas del SNC o del SNP, incluso en pacientes en coma prolongado. Es importante señalar que los reflejos oculocefálicos y las pruebas calóricas vestibulares pueden estar deprimidas o ausentes en pacientes con esta forma de intoxicación, lo cual debe tenerse en cuenta en el momento del diagnóstico de muerte cerebral. El tratamiento consiste en mantener una vía aérea permeable, signos vitales dentro de límites fisiológicos y la prevención de una mayor absorción del medicamento por el estómago con lavados gástrico y la administración de carbón medicinal activado, además de retirar el medicamento del organismo utilizando diuresis forzada o la alcalinización de la orina. También hay que tratar la hipotensión arterial y la insuficiencia respiratoria. La hemodiálisis se considera en caso de coma prolongado (Lopez-Munoz, *et al.*, 2004).

SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

El uso y abuso de sustancias psicoactivas ocupa un lugar destacado entre las causas de intoxicación aguda, lo cual es un reflejo del incremento en el número de consumidores (usuarios y abusadores) de este tipo de sustancias durante los últimos 10 años. Lo anterior debe considerarse como un factor de alarma no solamente para las autoridades en salud sino también para los médicos; estos últimos deben tomar conciencia del problema y crear estrategias para enfrentarlo. Con respecto a lo anterior, un estudio reciente demostró que, entre consumidores primarios de heroína, la frecuencia en el uso a opioides de prescripción médica es como sigue: oxiconona (79%), hidrocodona (67%), metadona (40%), morfina (29%), hidromorfona (16%), fentanil (9%) y buprenorfina (1%) (Rosenblum, Parrino, Schnoll *et al.*, 2007; Pradilla, 1995). En algunas circunstancias, el problema tiene matices particulares debido al consumo de sustancias consideradas inusuales, como la base de coca ("basuco") y el fruto de la planta de escopolamina ("borrachero") como fines delincuenciales o recreacionales, cuyas repercusiones sobre el sistema nervioso central pueden ser graves y ocasionar secuelas permanentes.

El consumo de la base de coca ("basuco") se popularizó en el decenio de 1980-89; al principio, entre perso-

nas que por razones económicas no podían adquirir otras sustancias (p. ej., la cocaína pura o la heroína), y posteriormente en individuos de todos los estratos socioeconómicos. Como se expone más adelante, esta forma impura de cocaína tiene un potencial neurotóxico muy importante, ya que también contiene otros elementos neurotóxicos como solventes y permanganato de potasio, los cuales incrementan su efecto deletéreo sobre el SNC y el SNP. Es importante recordar aquí que algunas de estas sustancias de abuso no ejercen su efecto neurotóxico mediante un solo mecanismo. Por ejemplo, la cocaína es un anticolinérgico poderoso; adicionalmente, actúa también sobre los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico en el cerebro y puede inducir vasculitis por endarteritis (endarteritis inducida por cocaína) que se manifiesta de formas tan diversas como enfermedades cerebrovasculares isquémicas agudas y neuropatías axonales isquémicas.

NEUROBIOLOGÍA DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Desde el punto de vista biológico, el riesgo que tiene un individuo para incurrir en el uso de sustancias psicoactivas (SPA) se deriva de las propiedades reforzadoras de la droga que, al parecer, se relacionan con la acción de éstas sobre los receptores de algunos neurotransmisores como la dopamina, la acetilcolina, los opiáceos, el ácido γ -aminobutírico (GABA), el glutamato (especialmente receptores de N-metil-D-aspartato) y los cannabinoides.

EFFECTOS A LARGO PLAZO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

La tolerancia o neuroadaptación es una de las consecuencias a largo plazo del consumo de SPA. La tolerancia puede explicarse como una disminución de la respuesta a una dosis determinada de una droga, lo que lleva al aumento progresivo de esa dosis por parte del consumidor. La farmacología clásica atribuye la tolerancia a una disponibilidad alterada de la droga en el receptor o, simplemente, a cambios permanentes de éste debido al consumo crónico de la SPA. La tolerancia también podría explicarse por una absorción disminuida de la droga, por un metabolismo aumentado de la misma o por deficiencias en la distribución de la sustancia en el organismo. Puede darse el caso que la exposición repetida a una droga lleve a un incremento de la respuesta hacia ésta. Este fenómeno, denominado sensibilización o tolerancia invertida, puede explicar la necesidad de consumo de la droga por parte del adicto y las recaídas de éste después de un largo periodo de abstinencia. Por último, hay que entender el síndrome de abstinencia como una expresión de "rebote", derivado de las adaptaciones homeostáticas asociadas con el desarrollo de la tolerancia.

OPIÁCEOS

La dependencia y la tolerancia derivada de los opiáceos están mediadas sobre todo por los receptores μ (μ), los cuales se encuentran en las vías noradrenérgicas que llegan al *locus ceruleus* y que median los efectos que sobre el SNC tiene el opio. El síndrome de abstinencia por opiáceos incluye epífora, rinorrea, diaforesis, piloerección ("piel de gallina"), hiporrexia e insomnio. Entre las áreas del cerebro que se activan durante el síndrome de abstinencia por opiáceos se encuentran el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y, en general, las vías noradrenérgicas cuya hiperactividad explica la mayor parte de los síntomas centrales y periféricos (disautonomía). Esta respuesta puede ser bloqueada por fármacos como la clonidina, tanto a nivel central como periférico.

SEDANTES HIPNÓTICOS

La tolerancia a estos fármacos se relaciona directamente con los receptores GABA-A. Por ejemplo, después de la administración repetida de benzodiazepinas, la potenciación de estos receptores y de las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe disminuye, al igual que los sitios del receptor disponibles para unirse con la benzodiazepina. En consecuencia, la administración crónica de esta última no altera las respuestas del fármaco *per se*, pero induce una reducción importante en las acciones del GABA.

ESTIMULANTES

El uso de estimulantes produce cambios en el sistema dopaminérgico mesolímbico. El empleo prolongado de estas sustancias lleva a complicaciones cardiovasculares, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y psicopatología asociada. Todavía no se tiene claro si estas sustancias desencadenan tolerancia o sensibilización hacia el consumo de drogas. Algunos autores plantean que es más probable la sensibilización ya que estas SPA aumentan la disponibilidad de dopamina en la sinapsis, especialmente en el núcleo acumbens.

NICOTINA

La tolerancia a la nicotina se debe más a una adaptación celular que a un cambio disposicional. Se ha descrito un síndrome de abstinencia caracterizado por irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, trastorno del sueño e hiperfagia. La nicotina, probablemente la droga con mayor potencial adictivo y de uso más común, aumenta los niveles de dopamina en la vía mesocorticolímbica. Este incremento de la dopamina, en opinión de varios autores, podría servir de refuerzo constante del hábito de fumar. La exposición aguda a nicotina produce estimulación de las vías dopaminérgicas mesolímbicas;

en cambio, la exposición crónica termina en neuroadaptación o desarrollo de tolerancia. En el síndrome de abstinencia se ha descrito una liberación anormal de dopamina. Hoy día, está bien establecido que la nicotina es capaz de activar el sistema dopaminérgico cerebral y, en tal sentido, se le ha atribuido cierto papel neuroprotector. Es así como los agonistas del receptor nicotínico para acetilcolina (nAChR) podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sobre todo si se combinan con inhibidores de la recaptación de dopamina (Janhunen *et al.*, 2006). Es por esta razón que, en la actualidad, hay gran interés por el estudio de las interacciones de la nicotina con el sistema dopaminérgico nigroestriatal.

NEUROTOXICIDAD DE ACUERDO AL TIPO DE SUSTANCIA

Neurotoxicidad mediada por cocaína y base de coca ("basuco")

La cocaína bloquea la recaptura de catecolaminas en las terminales nerviosas y su paso hacia el SNC a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando un efecto caracterizado por sensación de euforia. Este mismo mecanismo de acción, durante el consumo crónico, contribuye a condicionar la adicción como efecto neurotóxico importante. Los niños nacidos de madres cocainómanas interactúan en menor grado con su entorno que los que no tienen este antecedente y en general muestran una mala respuesta a estímulos externos. Estos niños también pueden presentar trastornos del sueño debido a la inhibición que la cocaína ejerce sobre los sistemas inhibidores serotoninérgicos en el SNC (este mismo efecto inhibidor explica el efecto anestésico del alcaloide), y retinopatía de pronóstico muy reservado. Otro de los efectos neurotóxicos de la cocaína se basa en su capacidad de inducir una potente descarga adrenérgica que estimula una respuesta neurofisiológica caracterizada por desincronización de la actividad eléctrica cerebral, de acuerdo con resultados de experimentos con animales que han recibido diferentes dosis de cocaína por vía intravenosa. Este fenómeno se manifiesta clínicamente como crisis epilépticas generalizadas, las cuales se han informado hasta en 25% de la población de adictos que utiliza cocaína por vía intravenosa.

La cocaína también puede bloquear la recaptura de dopamina aumentando así la disponibilidad del neurotransmisor en sus receptores y la transmisión dopaminérgica en el cerebro. Además, como se señaló antes, la cocaína puede producir vasculitis del sistema nervioso central y del periférico, lo cual resulta en eventos vascular cerebrales isquémicos y hemorrágicos, y neuropatía axonal isquémica. En el caso de infartos y hemorragias cerebrales, éstos ocurren con más frecuencia en el territorio de la circulación posterior y durante la intoxicación aguda o, en algunos casos, como complicación neurológica única del consumo crónico. Este diagnóstico requiere

que se hayan descartado otras posibles causas de vasculitis, en particular las vasculitis primarias del SNC. Se ha informado una mayor incidencia de hematomas subdurales en individuos consumidores de cocaína. La neurotoxicidad derivada de la base de coca o "basuco" es muy similar a la descrita para la cocaína, pero con el agravante de que influyen otras sustancias altamente neurotóxicas como diferentes tipos de solventes y permanganato de potasio, entre otros. En estos pacientes se ha observado déficit de atención, de memoria, del juicio, del raciocinio y de la abstracción. De maneja indiscutible el uso de cocaína y sus derivados continúa siendo un serio problema de salud pública en muchos países del mundo; en la actualidad, se sabe que el "efecto de refuerzo" que promueve al abuso de esta sustancia está mediado por un bloqueo presináptico del transportador de dopamina, lo que conlleva a un aumento de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico (Gorelik y Gardner, 2004). El desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas contra la adicción por cocaína se ha enfocado a estos sistemas dopaminérgicos, bien sea mediante la unión de fármacos a sitios dopaminérgicos (transportadores o receptores) o, indirectamente, afectando otros sistemas de neurotransmisión que modulan el sistema dopaminérgico en el cerebro. En ese orden de ideas, se proponen tres posibles mecanismos de acción para estas moléculas innovadoras: 1) como sustitutivos de la cocaína, induciendo un efecto dopaminérgico similar; 2) como antagonistas de la dopamina, bloqueando la unión de la cocaína al transportador de dopamina; 3) como moduladoras de los efectos de la cocaína, actuando sobre otros sistemas de neurotransmisión (Gorelik y Gardner, 2004). Entre los fármacos que están en estudio (estudios de fase II) para el tratamiento de pacientes usuarios crónicos de cocaína se encuentran la cabergolina, la reserpina, la setralina y la tiagabina, al igual que el disulfiram y la selegilina, los cuales han demostrado buena tolerabilidad en estudios de fase II (Gorelik y Gardner, 2004).

Neurotoxicidad mediada por heroína

Aunque se pensaba que la heroína no producía efectos neurotóxicos importantes en el consumidor crónico, hoy en día se considera que sin bien es cierto que, desde el punto de vista neuropsicológico, esto podría ser cierto, desde el punto de vista neurológico no lo es. Parte del mecanismo por el cual la heroína y los opiáceos en general son neurotóxicos tiene que ver con la misma respuesta adrenérgica masiva y sostenida que se explicó en el apartado sobre cocaína. En tal sentido, algunos de los efectos sobre el sistema nervioso son los mismos que se explicaron anteriormente. Como en el caso de la cocaína, este efecto adrenérgico se manifiesta tanto en el SNC como en el SNP. En la respuesta mediada por el SNC resulta de suma importancia el papel del *locus ceruleus*, localizado en el mesencéfalo. Este núcleo es adrenérgico e interviene en las respuestas fisiológicas de la ansiedad tanto en el ser humano como en otras especies; este mecanismo podría explicar el cuadro clínico conocido como "euforia del morfinómano", que se asemeja mucho a una crisis de

ansiedad patológica (bien sea en ausencia de estímulos que justifiquen esta euforia o ante la presencia de estímulos que la justifican). Esta es la razón por la cual el uso de fármacos, como la naloxona, es útil para tratar la intoxicación por cocaína y opiáceos; mientras que otros, como la clonidina, resultan muy importantes para el tratamiento de su síndrome de abstinencia, al igual que en el síndrome de abstinencia (supresión) del alcohol. Se ha descrito también una mioscitis fibrótica en consumidores de heroína; no hay consenso entre los autores acerca de si la causa de esta complicación es el traumatismo repetido por la venopunción o un efecto tóxico real mediado por este tipo de opiáceos. Asimismo, estas personas presentan mayor incidencia de mononeuropatías cuyo origen más probable parece ser la compresión prolongada de los haces nerviosos afectados durante la sobredosis, debido a posiciones anómalas del paciente cuando su estado de alerta está comprometido. Toda vez que la principal vía de administración de la heroína por parte del adicto sigue siendo la intravenosa, no hay que subestimar la comorbilidad de esta forma de adicción con la infección por VIH y el SIDA. En este sentido, algunos pacientes que están en programas de tratamiento con metadona pueden experimentar síndrome de abstinencia. Esto se debe a que algunos antirretrovirales, en especial el lopinavir/ritonavir, son potentes inductores del metabolismo de la metadona, lo cual resulta en la pérdida del efecto de este fármaco. Debe tenerse en cuenta que dicho efecto no se ha observado cuando el ritonavir se utiliza solo (McCance-Katz, Rainey, *et al.*, 2003).

Neurotoxicidad mediada por marihuana

El uso de marihuana, un fenómeno que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes, es muy prevalente en personas con enfermedades psiquiátricas, en particular con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar y, al parecer, la coexistencia de los dos puede influir en la forma como se presenta clínicamente el trastorno afectivo bipolar —se hacen más frecuentes y graves los episodios de manía— y sobre su respuesta al tratamiento (menos favorable). De manera similar, cuando coexisten el alcoholismo y el consumo de marihuana, el curso clínico del primero parece ser peor (Salloum, *et al.*, 2005).

Hasta la fecha, se ha pensado que el consumo crónico de marihuana no se asocia con daño neurológico permanente ni con déficit neuropsicológico específico. De modo paradójico, los cannabinoides encontrados en la marihuana parecen tener propiedades antiepilépticas y antiespasmódicas. Antes de 1937, en algunas farmacopeas se encontraba el *cannabis* relacionado con estas indicaciones. Aunque hasta hoy no se ha propuesto su uso como antiepiléptico, ni hay razones claras para hacerlo, en experimentos animales se ha logrado demostrar que el cannabidiol disminuye la actividad epiléptica en registros de EEG. Se sabe que la marihuana pasa a la leche materna; sin embargo, aún no se ha observado que los lactantes expuestos a esta droga a través de la leche materna sufran algún tipo de alteración sobre el sistema nervioso ni que tengan problemas en su desarrollo en las

diferentes etapas de la vida. En la actualidad, la literatura continúa planteando controversia acerca del tratamiento para la adicción por marihuana, especialmente cuando de intervención farmacológica se trata. En general, se acepta que el paciente adicto a marihuana suele buscar tratamiento y que, de hecho, es posible mantenerlo con adherencia al mismo y haciendo parte en un ensayo clínico como sujeto de estudio (Levin *et al.*, 2004). El divalproato sódico se plantea como una posible alternativa farmacoterapéutica para estos pacientes, aunque su mecanismo de acción no es del todo claro y, en el consenso de los autores, se deberán realizar más estudios clínicos antes de poderlo recomendar con un nivel razonable de evidencia.

Neurotoxicidad mediada por nicotina

Un gran porcentaje de la población mundial se encuentra expuesta a la nicotina, ya que esta SPA es parte de los componentes del tabaco y de algunos insecticidas. La nicotina resulta muy tóxica y sus efectos pueden observarse tanto en presentación aguda como crónica. Su mecanismo de acción se explica fundamentalmente por su afinidad a un tipo específico de receptores colinérgicos que son los receptores nicotínicos. Estos últimos se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal, la unión neuromuscular y el SNC, lo que explica su potencial psicoactivo y sus propiedades adictivas. Entre los efectos frecuentes de la intoxicación por nicotina están taquicardia, hipertensión arterial y piloerección. La mayor parte de estos efectos pueden controlarse mediante la administración de bloqueadores α y β -adrenérgicos, lo que hace pensar que están mediados por la activación del sistema simpático. Al mismo tiempo, dosis bajas de nicotina, como aquellas que puede proporcionar el cigarrillo, se asocian con una sensación de placidez y relajación que tiene su correlación neurofisiológica en el EEG. Curiosamente, esta respuesta en el EEG puede ser bloqueada por un antagonista de su acción en el receptor nicotínico como la mecamilamina. Esto hace pensar que el efecto euforizante puede tener su origen en la estimulación de los receptores nicotínicos en el SNC. Los receptores nicotínicos se expresan de manera temprana durante el desarrollo del sistema nervioso; esta expresión se inicia de manera paralela a la formación del tallo encefálico cerebral y termina tardíamente cuando se forma el diencéfalo. El papel de estos receptores en etapas tempranas del neurodesarrollo no está del todo claro, pero se ha observado que la administración parenteral de nicotina *in utero* altera el desarrollo de los receptores nicotínicos en el SNC, y que estos cambios podrían estar relacionados con el déficit de atención y demás trastornos neuropsicológicos informados.

Neurotoxicidad mediada por sustancias alucinógenas

Estas sustancias constituyen un grupo diverso de compuestos que tienen la particularidad de alterar la percepción que tiene la persona de su entorno e inducir alucinacio-

nes vividas, especialmente visuales. Los cambios perceptuales incluyen despersonalización, desrealización e ilusiones. Los alucinógenos no producen dependencia física en la medida en que no inducen síndrome de abstinencia; la tolerancia a sus efectos psicológicos se desarrolla tan rápido que el individuo debe utilizarlos de manera ocasional para así conservar su acción. Esto hace que la intoxicación crónica no ocurra como cuando se consumen otras SPA, lo cual ya se ha discutido a lo largo de este capítulo. Aunque 8.2% de la población de EUA señala haber tenido contacto con alucinógenos, menos del 0.3% ha cumplido criterios para dependencia. De 1960 a 1970, el más popular de los alucinógenos fue el LSD (dietilamida del ácido lisérgico). En la actualidad, ha aumentado la popularidad de la MDA (3,4 metilendioxianfetamina) o "éxtasis". En la literatura se dispone informes sobre enfermedades cerebrovasculares isquémicas en consumidores de LSD, aparentemente desencadenados por vasoespasmo. También se ha descrito una mayor incidencia de hemorragia subaracnoidea en estos individuos, al igual que en consumidores de "éxtasis". Otro de los efectos de los alucinógenos sobre el SNC son episodios de recuerdos fraccionados e incongruentes de eventos o lugares, y que pueden permanecer hasta por varios meses después de haber entrado el paciente en abstinencia de la droga (*flash-back*). Tanto los consumidores de LSD como de MDA pueden en ocasiones desarrollar eventos psicóticos y crisis de pánico.

Neurotoxicidad mediada por anfetaminas

Las anfetaminas siguen siendo fármacos de uso frecuente en la actualidad, en especial como una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la narcolepsia y el síndrome de déficit de atención con hiperactividad. Desafortunadamente, por la relativa sensación de "bienestar y rendimiento en el trabajo" se abusa de estos fármacos sobre todo por parte de la población estudiantil en época de exámenes y proyectos finales, y de la población de trabajadores nocturnos (p. ej., vigilantes nocturnos). Esto hace que sus efectos tóxicos, incluidos los neurotóxicos, sean frecuentes. Una manifestación común en estos pacientes son las crisis epilépticas, al igual que complicaciones neurológicas secundarias a hipoxia cerebral (debida a bajo gasto cardíaco por arritmias cardíacas de diversa índole), y respiratorias (edema pulmonar). También pueden presentarse eventos vasculares cerebrales hemorrágicos debido al aumento sostenido de la presión arterial que con gran frecuencia se observa en estos pacientes. Entre las complicaciones neurológicas derivadas del consumo crónico de anfetaminas se encuentran la vasculitis (endarteritis) del SNC y las hemorragias intracraneales.

Neurotoxicidad mediada por productos inhalantes (solventes)

Inicialmente, el consumo de estas sustancias era patrimonio de los estratos socioeconómicos de bajos recursos, que supuestamente no contaban con dinero para adquirir

otro tipo de SPA, pero en la actualidad, su uso se ha extendido a estratos socioeconómicos más elevados, quizá por los efectos rápidos y placenteros que producen, algunos de los cuales se asocian con episodios de hipoxia cerebral incluyendo alucinaciones e ilusiones, sensación de infatigabilidad y anorexia. Entre los principales compuestos utilizados con este propósito están los hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos nafténicos, hidrocarburos cíclicos e hidrocarburos halogenados. Algunas de las manifestaciones neurológicas que se observan durante la intoxicación por inhalantes (tanto aguda como crónica) son el vómito, la disautonomía y la confusión. En algunos casos de consumo crónico puede observarse demencia y polineuropatías, las cuales pueden ser axonales o desmielinizantes de acuerdo al tipo de inhalable, lo cual tiene un efecto obvio en el pronóstico. Asimismo, los mecanismos de lesión de estas sustancias sobre el sistema nervioso son variados y pueden incluir, además de hipoxia, desmielinización, vasculitis e interacción con diferentes neurotransmisores. Por último, debe tenerse en cuenta que muchos de estos compuestos también se utilizan en el ámbito ocupacional, y muchas veces, el trabajador puede hacerse adicto sin saberlo, al menos en un comienzo.

SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON EL USO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Crisis epilépticas

Existe evidencia clínica informada en la literatura de un aumento en la incidencia de crisis epilépticas entre consumidores de SPA. La mayor parte de estas crisis ocurre en individuos de 25 a 40 años de edad. El diagnóstico de estas crisis se basa en el antecedente del consumo de sustancias psicoactivas y la descripción de testigos que hayan observado la convulsión. No obstante, antes de hacer este diagnóstico, deben excluirse otras causas de crisis convulsivas en pacientes consumidores de SPA tales como enfermedades cerebrovasculares, infecciones del SNC y las vasculitis. Además, pueden observarse epilepsias parciales sintomáticas como secuela de alguna de las complicaciones anteriormente descritas. El síndrome de abstinencia también puede ser una causa de crisis convulsivas en el consumidor de SPA.

Enfermedad cerebrovascular

La relación entre ECV y consumo de SPA se reconoce desde hace más de 10 años. En los consumidores de cocaína, por ejemplo, las enfermedades cerebrovasculares pueden presentarse como complicación de una vasculitis o como consecuencia del sangrado de un aneurisma o de una malformación arteriovenosa durante el estado hiperdinámico característico de la intoxicación aguda. En el caso de los alcohólicos, las enfermedades cerebrovasculares pueden presentarse como consecuencia de la hipertensión arterial o como complicación de los trastornos de

coagulación derivados de la hepatopatía por alcohol. Sin embargo, algunos autores han documentado una mayor incidencia de enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas en pacientes alcohólicos no hipertensos y en quienes no se logra documentar trastornos de coagulación. No existe una teoría satisfactoria que explique esta asociación. En los consumidores de opiáceos son más usuales los eventos isquémicos, por lo general asociados a hipoxia cerebral por bajo gasto cardíaco e hipotensión durante la intoxicación aguda, y con mayor frecuencia observados en las áreas limítrofes entre los territorios arteriales más grandes.

Coma

El coma puede presentarse como una complicación de la sobredosis por opiáceos, alcohol y sedantes hipnóticos. En general, la sobredosis aislada de benzodiazepinas no es suficiente para inducir coma; no obstante, al combinarse éstas con alcohol, su absorción potencia los efectos tóxicos sobre el SNC. Otras posibles causas de coma en el consumidor de SPA son enfermedades cerebrovasculares y crisis epilépticas; en tales casos, el pronóstico y tratamiento del estado de coma dependerán de la causa subyacente. La hipoglucemia, el hipotiroidismo y el traumatismo craneoencefálico también pueden causar un síndrome de alteración de la conciencia en el paciente adicto.

Delirio

Esta complicación se relaciona especialmente con la sobredosis por cocaína y el síndrome de abstinencia por alcohol. El cuadro clínico incluye desorientación, lenguaje incoherente, alucinaciones, trastornos de memoria; alteración del ciclo sueño-vigilia e hiperactividad. De manera típica, el delirio asociado con el consumo de SPA se acompaña de hipertermia, agitación psicomotora y alucinaciones táctiles y cinestésicas. Cuando se trata de una sobredosis por cocaína, estos pacientes pueden cursar con ideación paranoide y actos violentos.

Infecciones del sistema nervioso central

La inmunosupresión que se presenta en el paciente adicto, especialmente en el consumidor de cocaína y opiáceos, lo hace más propenso a adquirir una infección del SNC que la población general. En los casos en que la inyección de la droga se hace a través de la vena yugular, existe el riesgo de osteomielitis de las vértebras cervicales y, a partir de ahí, de formación de abscesos extradurales. Los gérmenes más involucrados en este tipo de complicación son el *Staphylococcus aureus*, la seudomona y la cándida. No obstante, se han observado algunos otros gérmenes menos frecuentes.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica en el consumidor de SPA puede deberse a varias circunstancias, a saber: 1) traumatismo

repetido sobre el nervio por las inyecciones frecuentes; 2) parálisis por presión durante los episodios de sueño o alteración patológica de la conciencia; 3) toxicidad directa mediada por los fármacos o los elementos con que se prepara la "forma parenteral"; y 4) vasculitis e hipoxia del axón. Estas neuropatías por lo general son mixtas, motoras y axonales. Las neuropatías asociadas al consumo de alcohol suelen ser simétricas y de predominio distal; las asociadas con traumatismo, en cambio, son focales y afectan nervios propensos a lesionarse por presión sostenida como el mediano, el cubital y el radial.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN INDIVIDUOS CONSUMIDORES DE SPA

Alcohol étílico

De acuerdo con la literatura, 36.6% de individuos alcohólicos presenta algún trastorno psiquiátrico de base. Entre estos trastornos resultan de particular importancia la personalidad antisocial (asociada con un mayor índice de delincuencia y violencia en general) y la depresión, identificada en 19% de las mujeres alcohólicas y 5% de los varones alcohólicos. Al parecer, existe una relación significativa y directamente proporcional entre el tiempo de consumo de alcohol y los rasgos antes anotados. De igual manera, se ha establecido que en las mujeres que presentan la asociación alcohol/depresión, los rasgos depresivos preceden al alcoholismo en la mayor parte de los casos (66%), mientras que en los varones suele aparecer la depresión una vez se ha establecido ya el diagnóstico de alcoholismo (70%), según el DSM-IV. El suicidio en alcohólicos crónicos puede llegar a ser frecuente, sobre todo en aquellos que llevan muchos años de consumo; el suicidio es más frecuente en varones alcohólicos que en las mujeres que padecen esta condición.

Opiáceos

La mayoría de adictos a opiáceos presenta adicción a otras sustancias como alcohol (21%). Esta adicción puede cursar con personalidad antisocial (27 a 35%), fobias y diversos trastornos de ansiedad (11 a 16%). La alta prevalencia de depresión en este grupo poblacional requiere intervenciones bien estudiadas y específicas. Debe tenerse en cuenta que la depresión puede agravarse una vez superado el síndrome de abstinencia y la fase de desintoxicación.

Cocaína y estimulantes

Aproximadamente 56% de los individuos adictos a la cocaína presenta algún diagnóstico psiquiátrico asociado, con mayor frecuencia trastornos afectivos tales como depresión mayor (9%), ciclotimia (11%) y trastornos bipolares (5%). Algunas enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia, se asocian de manera importante al consumo de cocaína, el cual a su vez empeora los síntomas

de la enfermedad de base. No se ha establecido una relación clara entre consumo de cocaína y estimulantes con fines suicidas. Algunos pacientes usuarios de cocaína pueden experimentar trastornos de pánico que pueden persistir aun después de superada la abstinencia. Estos ataques de pánico son raros y usualmente responden bien al tratamiento con clonazepam o carbamazepina.

Marihuana y alucinógenos

Está claramente establecido que en individuos con predisposición genética a desarrollar esquizofrenia el contacto con marihuana y alucinógenos puede acelerar la aparición de la psicosis, incluso en edades tempranas de la vida. El consumo de marihuana también se ha asociado con trastornos de ansiedad, inclusive crisis de pánico. La relación entre consumo de marihuana y suicidio no es del todo clara.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INTOXICACIÓN ALIMENTARIA

La intoxicación alimentaria o enfermedad transmitida por alimentos es subdiagnosticada con mucha frecuencia, ya que por lo general se interpretada como un cuadro benigno que no pone en riesgo la vida. Estas suposiciones están fuera de contexto porque pueden presentarse complicaciones muy importantes relacionadas con cuadros clínicos graves, en especial de carácter neurológico.

Ictiotoxismo o intoxicación por peces

El ictiotoxismo se debe a la acción de una neurotoxina sobre la unión neuromuscular a nivel presináptico, especialmente sobre los canales de sodio y de calcio, lo que produce un cuadro clínico similar a una enfermedad de canales lentos de presentación hiperaguda y relacionada con la ingesta de productos marinos. Algunos ejemplos son la intoxicación por ostras, cuyo agente causal es la saxitoxina, la cual puede bloquear la unión neuromuscular en 6 h, ocasionando un cuadro de parálisis descendente con compromiso de músculos respiratorios, de manera similar a lo que ocurre dentro de un contexto diferente en el síndrome de Guillain-Barré. La vida media de la toxina es aproximadamente 6 h, eliminándose después por vía renal. La dosis mortal es muy baja, 10 µg de toxina/mL de sangre, la cual puede estar contenida en una sola ostra. La clave del tratamiento está en el soporte ventilatorio y en la estabilización hasta cuando se haya eliminado la toxina. No hay antitoxina específica.

La tetradotoxina, contenida sobre todo en los pulpos, tiene un mecanismo de acción similar a la saxitoxina, aunque de una forma mucho más agresiva. En estos casos pueden presentarse cuadriparesia y parálisis respiratoria en un tiempo tan corto como 10 min, lo que hace que la mortalidad sea mucho mayor (50 a 70%), aun en

los mejores sitios de asistencia, ya que el corto tiempo de evolución dificulta la atención del paciente de manera oportuna. Tampoco existe antitoxina específica y el tratamiento es sintomático, igual al descrito para la saxitoxina. Por último, debe recordarse la intoxicación por ciguatera, la cual es una neurotoxina contenida en una especie de algas marinas, la ciguatera; ésta es ingerida por algunos peces inmunes a la toxina, y en ellos permanece estable durante varias semanas. Al ser ingerido el pez por una persona, la toxina ejerce su efecto generando tres fases clínicas: 1) gastrointestinal, el cual suele autolimitarse a la primera semana de evolución y no reviste mayor peligro para el paciente; 2) muscarínica, por inhibición de la acetilcolinesterasa eritrocitaria como ocurre con algunos insecticidas –organofosforados especialmente–, cuyo tratamiento particular es con sulfato de atropina y un buen monitoreo cardiovascular; y 3) neuropatía axonal sensitiva por lesión axonal debida a la acción del tóxico. Suele iniciar hacia la tercera semana de evolución y es causa de dolor crónico de difícil control. En este estadio se recomienda el uso de capsaicina tópica en las dosis habituales para neuralgia posherpética y de antiepilépticos como la carbamazepina, la fenitoína o la gabapentina solos o en combinación con antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la imipramina, en las dosis máximas permitidas durante tiempo indefinido según la evolución.

Botulismo

Su agente causal es el *Clostridium botulinum* el cual es muy resistente a las temperaturas extremas, por lo que las medidas habituales que se utilizan para la conservación de los alimentos como hervirlos o congelarlos, no son efectivas. Por lo general, el cuadro comienza con una fase gastrointestinal que inicia 24 h después de ingerido el alimento contaminado y se autolimita más o menos a las 72 h, para dar inicio a la fase neurológica, que se caracteriza por una parálisis muscular descendente y rápidamente progresiva que con frecuencia incluye los músculos extraoculares y de la deglución, con compromiso rápido de los músculos respiratorios. Al igual que para la saxitoxina y tetradotoxina descritas antes, el compromiso sobre la unión neuromuscular es presináptico, especialmente a nivel de los canales de calcio y es reversible siempre y cuando se le proporcione al paciente el soporte ventilatorio y de sostén necesarios en la unidad de cuidados intensivos, mientras se usa la antitoxina específica para la cepa de clostridio infectante –tipos A a G– o se elimina la toxina por la orina. Obviamente, la ventaja de utilizar la antitoxina radica en que acelera la recuperación y reduce el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y de las complicaciones derivadas. Es importante anotar que se han descrito casos en los cuales la persona no presenta la fase gastrointestinal y, hacia las 72 h de ingerido el alimento, desarrolla la fase neurológica. En estos casos, el diagnóstico diferencial deberá plantearse con el síndrome de Guillain-Barré y con una crisis miasténica. La muestra ideal para aislar la bacteria son las heces.

SÍNDROMES NEUROTÓXICOS DEBIDOS A TIPOS ESPECÍFICOS DE ALIMENTACIÓN

Síndrome del restaurante chino

Es producido por el glutamato monosódico, sal indispensable para el sabor característico de este tipo de alimento. Su sintomatología aparece alrededor de los 20 min de la ingesta y consiste en parestesias en las extremidades superiores, ardor en el cuello y vasodilatación marcada. En general, no dura más de 45 min y su tratamiento es sintomático. Puede también coexistir con cefalea intensa pulsátil, bitemporal, muy similar a lo que sería una crisis de migraña. En caso de haber dolor precordial, deberá establecerse el diagnóstico diferencial con infarto agudo de miocardio.

Intoxicación por carnes procesadas

El nitrato de sodio utilizado en la conservación de estas carnes es la causa del cuadro clínico. Se presenta con cefalea muy intensa, global y de características vasculares. Suele iniciar dentro de los 45 min siguientes a la ingesta y su duración es variable. El tratamiento es sintomático.

Intoxicación por hongos

Es uno de los capítulos más extensos en el campo de las enfermedades transmitidas por alimentos. En estos casos, los síndromes clínicos observados con mayor frecuencia son el muscarínico y el nicotínico, bien sea en forma aislada o intercalándose en un mismo cuadro clínico, lo que obliga a una observación juiciosa en la unidad de cuidados intensivos para implementar el tratamiento según se vayan presentando las complicaciones. En promedio, los síntomas aparecen hacia las 10 h de ingeridos los hongos y pueden coexistir con otras manifestaciones neurológicas como alucinaciones y brotes sicóticos producidos por los alcaloides contenidos en estos hongos.

arrojó resultados que aún en nuestros días se consideran invaluable para el entendimiento del funcionamiento de los receptores de dopamina en los núcleos de la base, lográndose a partir de este conocimiento una aproximación más cercana a lo que podría ser la verdadera causa del parkinsonismo idiopático. El MFTP induce muerte celular *in vitro* e *in vivo* en animales, debido a la alteración del complejo-1 de la mitocondria el cual es importante en los procesos energéticos dependientes de NAD⁺ y oxidación. En la actualidad, estos procesos se reconocen como muy importantes en el desarrollo de la forma idiopática de la enfermedad de Parkinson. Por último, hay que observar que una diferencia fundamental del modelo MFTP con el parkinsonismo idiopático es que, en el modelo tóxico, la lesión es potencialmente reversible al retirar el animal de laboratorio de la exposición a la sustancia, mientras que en la enfermedad idiopática es irreversible.

PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Por lo general, es secundario al uso crónico de neurolépticos; esta forma representa 4% de todos los parkinsonismos. Tiene su mayor incidencia después de los 60 años, pero suele ser más grave antes de los 40. Es mucho más frecuente en mujeres (63%), y su mayor incidencia es a los 6 a 9 meses de iniciada la terapia. En 25% de los pacientes se observa la tríada clásica de temblor, rigidez y bradicinesia; en 77% se inicia en forma simétrica —a diferencia del parkinsonismo idiopático que suele comenzar como hemiparkinson o el parkinsonismo vascular que tempranamente se acompaña de cambios mentales e inicia por los miembros inferiores—. En 74% de los casos, según algunas series, hay remisión total de los síntomas una vez que se discontinúa el fármaco. En casos graves, estas formas de parkinsonismo responden de manera favorable a la amantadina por vía oral o intravenosa, según criterio médico, y al clorhidrato de biperideno en dosis progresivamente ascendentes hasta 20 a 30 mg/día. No responde de modo satisfactorio a la L-dopa, como ocurre en la enfermedad de Parkinson idiopática y en el modelo tóxico de la enfermedad. Muchos de estos fármacos neurolépticos son antagonistas de la dopamina, sobre todo de sus receptores D₂, lo que explica bastante bien la sintomatología. Los llamados atípicos, como la clozapina, tienen mayor afinidad por los receptores D₁, por lo que el parkinsonismo secundario es menos severo. El clonazepam puede utilizarse para el tratamiento de las discinesias tardías relacionadas con el uso de neurolépticos, al igual que anticálcicos como la nifedipina y el verapamilo, que de manera paradójica, con el uso crónico también pueden inducir parkinsonismo. Otros fármacos que pueden inducir parkinsonismo son: litio, cisaprida, bupivacaína, antihistamínicos H₁, α -metildopa, fluoxetina (sobre todo cuando se usa en forma concomitante con antidepresivos tricíclicos), reserpina, naproxeno, antago-

PARKINSONISMO DE ORIGEN TÓXICO

Una de las causas más frecuentes de parkinsonismo secundario es la tóxica. Las primeras descripciones a este respecto aparecen en los EUA hacia el decenio de 1970-79, cuando se hace evidente la adicción a una sustancia de fabricación casera y, por lo tanto, de fácil acceso por su bajo costo, conocida como MFTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, *MPTP* en inglés). Estos consumidores desarrollaron un parkinsonismo muy intenso que inicialmente se interpretó como una variante de la enfermedad de Parkinson o Parkinson idiopático, y se llegó a postular que esta enfermedad era un trastorno neurotóxico. Aunque hoy en día se sabe que esta hipótesis es falsa, el trabajo de investigación que se adelantó tratando de demostrar la idea del parkinsonismo neurotóxico,

nistas de los canales de calcio, amiodarona, citostáticos, anovulatorios orales, fenitoína, y benzodiazepinas, en especial cuando se administran junto con antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas. Otros tóxicos relacionados con parkinsonismo secundario son los hexanos, manganeso, monóxido de carbono y metanol, por hipoxia vascular de los núcleos de la base.

CEFALEAS DE ORIGEN TÓXICO

A continuación se analiza un tema poco desarrollado en las clínicas de cefalea y que en ninguno de los textos reconocidos de neurología y cefalea aparece como un capítulo específico: las cefaleas de origen tóxico. Es muy importante que el médico general y el especialista tengan este factor etiológico en mente, y dirijan parte de su interrogatorio a buscarla.

Cefaleas relacionadas con el uso de fármacos

Entre las medicaciones que pueden producir cefalea se encuentran los siguientes grupos: 1) fármacos que se relacionan con el desarrollo de hipertensión intracraneana idiopática (p. ej., vitamina A, retinoides, antihistamínicos H₂, β-bloqueadores, anovulatorios orales y tetraciclinas). Por lo general, la sintomatología cede al suspender el fármaco y no deja secuelas, salvo en casos muy crónicos en donde coexista daño al nervio óptico. El diagnóstico diferencial más importante es con otras entidades relacionadas con hipertensión intracraneana y con enfermedades específicas como el hipotiroidismo y alguna vasculitis; 2) fármacos que se relacionan con el síndrome de hipotensión intracraneal, como captopril, clonidina, diclofenaco sódico, cocaína, nitratos y ranitidina. El mecanismo de acción es incierto y su principal diagnóstico diferencial es con el síndrome de hipotensión intracraneana relacionado con enfermedad del conducto raquídeo cervical y de la médula espinal; 3) cefalea por sobredosis de medicamentos –cefalea crónica diaria– cuyo tratamiento consiste en suspender los fármacos implicados e iniciar después una terapéutica más racional. El mecanismo de acción es de neurotoxicidad mediada por los fármacos y relacionada con grandes concentraciones de glutamato extracelular y calcio intracelular.

Cefalea relacionada con la exposición a insecticidas

Descrita luego de la exposición a organoclorados -DDT, aldrín, dieldrín, tiodano-. El mecanismo de producción de esta forma de cefalea es el de hipertensión intracraneana idiopática. Ocurre por exposición crónica y suele remitir al retirar a la persona afectada del ambiente contaminado. Como adicionalmente los organoclorados actúan sobre la serotonina presináptica y postsináptica, estos cuadros de cefalea por lo general están acompañados de depresión y ansiedad. Las neurotoxinas son una

forma de insecticidas de origen animal usadas como insecticidas industriales. El mecanismo de acción en el ser humano es incierto; la sintomatología consiste en cefalea intensa, calambres, temblor generalizado y diaforesis. El tratamiento es sintomático y por lo general no hay complicaciones. El diagnóstico diferencial más importante es con la intoxicación aguda por organoclorados. Durante el síndrome muscarínico, que acompaña a la intoxicación aguda por organofosforados, suele haber cefalea intensa, generalmente bifrontal, y cuyo tratamiento es sintomático.

Cefalea inducida por óxido de etileno

El óxido de etileno es un desinfectante de uso corriente en las salas de cirugía. Su absorción dérmica produce un cuadro crónico caracterizado por cefalea intensa similar a la inducida por nitritos y nitratos, y con frecuencia se acompaña de una polineuropatía sensitiva muy intensa que generalmente deja secuelas. En algunos casos puede haber sólo cefalea como manifestación de intoxicación aguda que cede al retirar al trabajador de la exposición al tóxico.

Cefalea inducida por monóxido de carbono

Esta forma de cefalea se explica por la metahemoglobinemia inducida por el monóxido de carbono, el cual tiene un efecto vasodilatador e inflamatorio mediado por las prostaglandinas y la estimulación de nociceptores, con la generación de un cuadro doloroso. Además, la cefalea puede anteceder un cuadro confusional por encefalopatía hipóxica. El tratamiento se hace con sustancias desmetahemoglobinizantes como el ácido ascórbico en dosis de 6 g IV iniciales, seguidos de la administración de oxígeno y un mantenimiento de ácido ascórbico de 3 g diarios, repartidos en tres dosis. En casos extremos puede iniciarse el tratamiento en cámara hiperbárica de oxígeno.

Cefalea inducida por cobre

Ésta se presenta por exposición a agua con alto contenido de cobre, lo que en la actualidad resulta poco usual. Niveles superiores a los 0.3 ng/L pueden desencadenar el cuadro. Suele presentarse como una endemia y, ante la sospecha, debe analizarse el agua en un laboratorio sanitario para aguas, con el fin de hacer las recomendaciones del caso. El tratamiento es sintomático con esquemas de quelación de metales que deberán ser orientados por el toxicólogo clínico.

Cefalea de los recicladores

En la literatura neurológica se ha venido insistiendo en este cuadro clínico frecuente en los recicladores de basura, especialmente orgánica. El agente transportador parece ser el polvo casero con mayor o menor contenido de materia orgánica. Acompañando al cuadro clínico pueden aparecer mialgias, artralgiás, lumbalgia y meningismo. En ocasiones puede haber sobreinfección por enterobacte-

rias, por lo que si los síntomas no desaparecen con la farmacoterapia (analgésicos y fisioterapia) en un tiempo no mayor a 3 o 4 días, deberá descartarse una infección del sistema nervioso central y, si es necesario, instaurar la antibioticoterapia correspondiente.

MANIFESTACIONES NEUROTÓXICAS DEL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTES Y PICADURAS DE ABEJAS

Un análisis detallado de las características y el tratamiento de las diferentes formas de neurotoxicidad producidas por animales ponzoñosos escapa al objetivo de este capítulo. A continuación, se analizan en mayor detalle las características de las dos formas más comunes: el accidente ofídico y la picadura de la abeja africana.

ACCIDENTE OFÍDICO

Las manifestaciones de este tipo de accidentes varían de acuerdo al agente causal.

Botrópico (Taya-X)

Las manifestaciones neurológicas de este envenenamiento son convulsiones generalizadas y diversos grados de alteración de la conciencia, los cuales suelen ir precedidos de cefalea intensa, diaforesis marcada y choque cardiogénico. En general no se presenta un síndrome neurotóxico como tal y las manifestaciones descritas se observan en el paciente terminal. Pueden aparecer trastornos de la coagulación e insuficiencia renal. En sus primeros estadios, el síndrome cardinal es el proteolítico, con gran edema perilesional, destrucción de los tejidos y síndrome compartimental.

Accidente elapídico (coral verdadera)

Su síndrome cardinal es el neurotóxico. La sintomatología incluye parestesias y disestesias en forma generalizada, parálisis flácida progresiva y afección de pares craneales, principalmente oculomotores y bulbares. En la fase terminal aparece deterioro progresivo de la conciencia, convulsiones generalizadas, parálisis respiratoria de origen central y muerte.

Accidente crotálico (cascabel)

El síndrome neurotóxico es similar al descrito en líneas anteriores; se acompaña de hemólisis grave y trastornos diversos de la coagulación.

Accidente pelámico

Ocasionado por las serpientes marinas; el síndrome neurotóxico es similar al descrito para el accidente elapídico,

acompañado en este caso de mionecrosis grave. Por lo general, se considera que toda serpiente marina es venenosa.

Tratamiento del accidente ofídico

Como medida específica debe utilizarse el suero antiofídico que se considera pertinente para cada caso en particular, entre los cuales se encuentran: 1) el polivalente, anti-*Crotalus*, *Bothrops* y *Lachesis*; 2) monovalente, anti-*Bothrops*, y 3) antielapídico polivalente, activo contra las especies de *Micrurus*. Estos sueros se deben administrar según las especificaciones de la etiqueta. En caso de hipersensibilidad, deberá desensibilizarse al paciente y en general no hay complicaciones. En algunos pacientes se ha descrito insuficiencia renal por complejos inmunitarios durante la administración del suero, por lo que la función renal deberá monitorizarse de manera estricta durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos el suero debe mantenerse refrigerado a una temperatura promedio de cuatro grados centígrados. Como medidas de apoyo se utilizan analgésicos potentes como el clorhidrato de tramadol y opiáceos, antiinflamatorios y ansiolíticos. Medidas como cortar en cruz y succionar, escarectomías y torniquetes se consideran obsoletas hoy en día, al igual que la aplicación de suero perilesional que puede potenciar aún más el síndrome proteolítico.

PICADURA DE ABEJA AFRICANA

La mayor parte de los casos de picadura de abeja africana causan reacciones significativas de hipersensibilidad y vasculitis del sistema nervioso central. Los pacientes pueden presentar inicialmente un cuadro similar al de un choque anafiláctico, seguido días más tarde por signos de localización neurológica.

Características del insecto

Estos insectos pertenecen a la familia de los ápidos del género *Apis*. Se caracterizan por ser insectos pequeños, cubiertos de pelusa y con bandas alternantes de color pardo oscuro y alas transparentes. Se reúnen en enjambres numerosos y su actividad es diurna. El aparato inoculador de veneno lo utilizan como arma de defensa, exclusivamente las hembras obreras (no lo poseen la reina ni los machos). Al producirse la picadura, el aguijón queda introducido en el cuerpo de la víctima, no sin antes arrancar de su dueña el aparato intestinal, lo que le produce la muerte. Ésta es una de las razones por las cuales hay que buscar el aguijón en la víctima, para estar seguro del diagnóstico; la otra, es que el aguijón así clavado puede seguir liberando veneno en una especie de "efecto retardado" que va a exacerbar aún más la reacción inmunitaria que termina comprometiendo la vida del paciente, tanto por la fase de anafilaxia como por la de vasculitis relacionada. Algunos expertos opinan que este efecto "retardado" puede durar varios días.

Características del veneno

En el veneno de esta abeja se ha podido identificar mediante técnicas de filtración con gel una serie de proteínas con actividad enzimática alérgicamente importantes (hialuronidasa, fosfolipasa A₂ y fosfatasa ácida) y un polipéptido (metilina) con un poder antigénico considerable. La fosfolipasa A₂ es el principal alérgeno; en 95% de las víctimas se han encontrado anticuerpos específicos IgE, lo que explicaría la fase de urticaria y anafilaxia. La metilina, por otra parte, puede generar complejos inmunitarios de diversa índole, cuyo principal órgano blanco es el endotelio vascular, lo cual genera una vasculitis sistémica.

Tratamiento

El tratamiento agudo consiste en las medidas universales para tratar la urticaria, el edema angioneurótico y el cho-

que anafiláctico; estas medidas pueden incluir fármacos con un poderoso efecto antihistamínico como la prometazina parenteral, corticoides como la hidrocortisona o la dexametasona parenterales, y adrenalina, además de soporte ventilatorio y traqueostomía cuando se considere indicada. En algunos países de Europa, sobre todo en España, se ha propuesto desensibilizar a los apicultores y en general a la población de riesgo de manera profiláctica, aplicando diferentes diluciones de veneno, en forma subcutánea, hasta obtener el resultado deseado. El gran problema de esta iniciativa ha sido la metilina, pues aun en dosis muy diluidas del veneno, ésta tiene poder antigénico y puede generar daño vascular de los pequeños vasos. Por esta razón, este tipo de medidas no es comparado por algunos autores.

REFERENCIAS

- Alioglu Z, Boz C, Sari A, Aynaci M: Transient tic disorder following carbon monoxide poisoning. *J Neuroradiol* 2004;31:231-233.
- Aygun D, Doganay Z, Altintop L *et al.*: Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *Clinical toxicology* 2002;40:903-910.
- Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AM: Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication. *Neurology* 1999;52:1467-1471.
- Berbel-García A, González-Aquire JM, Botia-Paniaqua E *et al.*: Encefalopatía y polineuropatía agudas causadas por arsénico. *Rev Neurol* 2004;38:928-930.
- Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T: Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:8-14.
- Bucley NA, Karalliedde L, Dawson A, Senanayake N, Eddleston M: Where is the evidence for treatment used in pesticide poisoning? Is clinical toxicology fiddling while the developing world burns? *Clinical toxicology* 2004;42:113-116.
- Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J: Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *Biomédica* 2005;25:170-180.
- Carlini EA, Cunha JM: Hypnotic and antiepileptic effects of cannabiniol. *J Clin Pharmacol* 1981;21:417s-427s.
- Carod-Artal FJ, Speck-Martins C: Polineuropatía tardía inducida por exposición a organofosforados. *Rev Neurol* 1999;29:124-127.
- Chakraborti D, Mukherjee SC, Saha KC, Chowdhury UK *et al.*: Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:963-967.
- Chen A, Cai B, Dietrich KN, Radcliffe J, Rogan WJ: Lead exposure IQ, and behavior in urban 5- to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? *Pediatrics* 2007;119:e650-8.
- Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll LH, Burns KA: Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313(11):666-669.
- Doyle E, Spence AA: Cannabis as a medicine? *Br J Anaesth* 1995;74:359, 360.
- Eddleston M, Eyer P, Worek F *et al.*: Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1452-1459.
- Eddleston M, Singh S, Buckley N: Organophosphorus poisoning (acute). *BMJ Clinical Evidence* 2007; 03:2102.
- Ersanli D, Yildiz S, Togrol E, Ay H, Qyrdedt T: Visual loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Med Wkly* 2004;134:650-655.
- Fluri F, Lyrer P, Gratwohl A, Raetz-Bravo AE, Steck AJ: Lead poisoning from the beauty case: Neurological manifestations in an elderly woman. *Neurology* 2007;69:929-930.
- Gidlow DA: Lead toxicity *Occupational Medicine* 2004;54:76-81.
- Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA: Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse(letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1036-1037.
- Grant H, Lantos PL, Parkinson C: Cerebral damage in paraquat poisoning. *Histopathology* 1980;4: 185-195.
- He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huand J, He X: Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning-an analysis of 21 cases. *Human & Experimental Toxicology* 1998;17:40-45.
- Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V: Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005;26:701-709.
- Kinoshita T, Sugihara S, Matsusue E, Fujii S *et al.*: Pallidoreticular damage in acute carbon monoxide poisoning: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR* 2005;26:1845-1848.
- Kwon OY, Chung SP, Ha YR, Yoo IS, Kim SW: Delayed post-toxic encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Emerg Med J* 2004;21:250-251.
- López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo-González C: Un siglo de barbitúricos en neurología. *Rev Neurol* 2004;39:767-775.
- Matick H, Anderson D, Brumilic J: Cerebral Vasculitis associated with oral amphetamine overdose. *Arch Neurol* 1983;40:253-254.
- Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, Instituto Colombiano Agropecuario. Comercialización de plaguicidas

- 2000-2001: producción-ventas, importación-exportación. Bogotá: Editorial Produmedios; 2003:8-124.
- Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P:** Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J* 2003;79:103-105.
- Moretto A, Lotti M:** Posioning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:463-468.
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R:** Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:253-254.
- Nakamagoe K, Ishii K, Tamaoka A, Shoji S:** Upward gaze-evoked nystagmus with organoarsenic poisoning. *Neurology* 2006;66:131-132.
- Nuri Sener R:** Acute carbon monoxide poisoning: Diffusion MR imaging findings. *AJNR* 2003;24:1475-477
- O'Malley M:** Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 1997; 349:1161-66.
- Paul N, Mannathukkaran TJ:** Intermediate syndrome following carbamate poisoning. *Clinical toxicology* 2005;43:867-868.
- Perriol MP, Devos D, Hurtevent JF, Tiffrereau V et al.:** A case of neuropathy mimicking Guillain-Barré syndrome after arsenic intoxication. *Rev Neurol* 2006;162:374-377.
- Pollack S, Magrader A, Lange M:** Neisseria subflava endocarditis. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1984;76:752.
- Pradilla G:** Neurotoxicidad por Plaguicidas. XII Congreso Panamericano de Neurología, Sto. Domingo, República Dominicana. Libro de Resúmenes 2007:37.
- Pradilla G, Vesga E, Gamboa N, Sánchez LH, León-S FE:** Síndrome intermedio. Informe de tres casos. *Acta Neurol Colomb* 1995;11:148-151.
- Pradilla G:** Neurotoxicología clínica: los plaguicidas. *Salud UIS* 1989;17: 67-72.
- Prasad HR, Malhotra AK, Hanna N, Kochupillai V et al.:** Arsenicosis from homeopathic medicines: a growing concern. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:497-498.
- Roberts DM, Aaron CK:** Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;334:629-634.
- Ratnaike RN:** Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003;79:391-396.
- Rosselli A, Toro G, Vergara I, Espinosa F, Hurtado R, Restrepo M:** Leucoencefalopatía aguda difusa causada por exposición a organofosforados. *Acta Med Col* 1979;4:13-21.
- Rusiyak DE, Nañagas KA:** Orgaphosphate poisoning. *Seminars in Neurology* 2004;24: 197-204.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE et al.:** Chronic central nervous system effects of acute organophosphate intoxication. *Lancet* 1991;338:223-27.
- Roldán-Tapia L, Sánchez-Santed F:** Secuelas neuropsicológicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. *Rev Neurol* 2004;38:591-597.
- Roldán-Tapia L, Leyva A, Laynez F, Sánchez-Santed F:** Chronic neuropsychological sequeale of cholinesterase inhibitors in the absence of structural brain damage: two cases of acute poisoning. *Environ Health Perspec* 2005;113:762-766.
- Saha A, Sadhu HG, Karnik A, Patel TS et al.:** Erosion of nails following thallium poisoning: a case report. *Occup Environ Med* 2004;61:640-642.
- Sudakin DL, Trevathan WR:** DEET: a reviw and upadte of safety and risk in the general population. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:831-839.
- Sevim S, Aktekin M, Dogu A, Ozturk H, Ertas M:** Late onset polyneuropathy due to organophosphate(DDVP) intoxication. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2003;30:75-78.
- Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon D et al.:** Past adult lead exposure is associated with longitudinal declin in cognitive function. *Neurology* 2000;55:1144-1150.
- Song Y, Wang D, Li H, Hao F, Ma J, Xia Y:** Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange. *Clin Toxicol* 2007;45:721-727.
- Uribe GC:** Inhalables. En: Córdoba P. Darío (ed). *Toxicología*. 4a ed., Medellín, Colombia: Manual Moderno, 2001:789-792.
- Uribe MG:** Neurotoxicidad por sustancias de abuso. En: Uribe MG. (ed). *Neurotoxicología*. Bogotá, D.C.: Exlibris Editores S.A, 2002:51-68.
- van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P et al.:** Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001;357:1014-1016.
- Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S et al.:** Hyperbaric oxigen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347: 1057-1067.

Ataxias y enfermedades del cerebelo

Olga Lucia Pedraza Linares, Manuel Yepes Sanz

A través de los años ha existido un gran interés por la función del cerebelo. Inicialmente Joseph Gall en el siglo XIX postuló que el cerebelo era la localización anatómica del amor (Spurzheim, 1815; Macklis y Macklis, 1992). Después, Holmes (1939) propuso que el cerebelo está asociado con la coordinación de los movimientos. Hace más de 35 años se propuso que el cerebelo desempeña una función importante en el inicio del movimiento y en la capacidad de contribuir a una acción voluntaria cognitiva en el dominio del lenguaje (Botez y Barbeau, 1971). Watson en 1978 propuso la hipótesis de una relación entre el cerebelo, las emociones y las actividades cognitivas. En 1985 Botez sugirió que los circuitos cerebelo-corticales están implicados en las funciones cognitivas a través de las vías cerebeloprefrontales y cerebelo-tálamo-parietales. Estas hipótesis fueron confirmadas más tarde en los trabajos realizados en pacientes con epilepsia y atrofia cerebelosa (Botez, 1987, 2005), así como en los trabajos de Leiner y Leiner (1986).

En 1991, Courchesne demostró que los pacientes con autismo tienen cambios en el cerebelo. Posteriormente Schmahmann (1996), profundizó en el estudio de las funciones cognitivas y emocionales del cerebelo, y demostró la importancia de los circuitos paralímbicos en estas funciones. Con el advenimiento de nuevas técnicas neurorradiológicas se ha logrado comprobar que el cerebelo no sólo participa en el control de la actividad motora, sino también en procesamientos sensoriales y de discriminación, así como de imaginación mental, procesos lingüísticos, y modulación de la atención, de la memoria, del aprendizaje no motor, del condicionamiento clásico, de la memoria visuoespacial, de la percepción del tiempo y de las funciones ejecutivas y autonómicas (Schmahmann, 2006).

EMBRIOLOGÍA

Como se analizará más adelante, embriológica y funcionalmente el cerebelo se divide en tres partes: arquicerebelo,

paleocerebelo y neocerebelo. El cerebelo y las estructuras relacionadas se desarrollan a partir de los neuroblastos que proliferan en el labio romboideo inferior en las paredes laterales del mesencéfalo. Las células que se desarrollan *in situ* se transforman en los núcleos vestibulares, mientras que aquellas que migran de manera central forman la oliva inferior y los núcleos del puente (Eccles, 1965). Después de la fusión de los labios romboideos y de la formación del vermis hacia la semana 12, las laminillas cerebelosas se colocan en un sitio definido. Las neuronas de las láminas alares constituyen en la superficie de los labios romboideos la capa de células granulosas externas, desde donde continúa la división celular. Es a partir de este sitio de reserva que ocurre la migración celular hacia la profundidad de las láminas cerebelosas, donde se organizan las capas molecular y granulosa interna, separadas por la capa de células de Purkinje. La migración celular continúa un año y medio después del nacimiento, hasta que se agota la reserva de neuronas de la capa granulosa externa. A los dos años el cerebelo ya es adulto en su estructura (Eccles, 1965).

HISTOLOGÍA

La corteza cerebelosa está compuesta por tres capas: la capa molecular (externa), la capa de células de Purkinje (en el medio) y la capa de células granulosas (interna). En la capa molecular se encuentran las células en cesta (inferiores) y las células estrelladas (superiores), cuyos axones hacen sinapsis con las células de Purkinje. Las células de Purkinje originan los árboles dendríticos en la capa molecular y sus axones hacen contacto con las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos. La capa granulosa formada por células granulosas también contiene células Golgi tipo II que tienen conexiones complejas con las fibras en musaraña y las dendritas de las células granulosas.

Las fibras en musaraña llevan aferencias a la corteza cerebelosa de los núcleos del puente, vestibulares, reticu-

lares y al núcleo trigeminal y a la médula espinal. Estas aferencias terminan en la capa granular interna. Las células granulosas envían axones a la capa molecular para volverse fibras paralelas. Las fibras trepadoras (musgosas) salen de la oliva inferior y llegan a las dendritas de las células de Purkinje. Las colaterales de las fibras en musaño y trepadoras conectan los núcleos profundos del cerebelo. En la parte media del cuerpo medular cerebeloso y posterolateral al IV ventrículo se encuentran los núcleos profundos del cerebelo, los cuales están organizados en pares. Del centro a la periferia estos núcleos son: el núcleo fastigial, los núcleos globoso y emboliforme, y el núcleo dentado. Las aferencias al núcleo dentado provienen de los núcleos del puente, de la oliva inferior, del *locus ceruleus*, de los núcleos del rafe y de las vías reticulotegmentales. Las eferencias del núcleo dentado son las cerebelo-olivares, las dentotalámicas y las dentorrubras. El núcleo emboliforme recibe fibras olivocerebelosas y envía fibras cerebelorrubras. El núcleo globoso recibe aferencias rubrocerebelosas y envía fibras cerebelotalámicas. El núcleo fastigial recibe fibras espinocerebelosas, reticulocerebelosas y tectocerebelosas. Sus eferencias son cerebeloreticulares, cerebeloespinales y cerebelovestibulares. Las eferencias propioceptivas y esteroceptivas de los tractos

espinocerebelosos dorsales cursan ipsolaterales y entran al cerebelo a través de los núcleos profundos del cerebelo y salen a través de los pedúnculos cerebelosos medio y superior (Middleton, 2000).

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

El cerebelo está constituido por dos grandes masas, los hemisferios cerebelosos, que están separados por el vermis mediano (figura 24-1). Un surco precentral separa cada hemisferio de la protuberancia y del mesencéfalo. Los surcos primario y posterolateral dividen los hemisferios cerebelosos en tres partes: el lóbulo anterior, el lóbulo posterior y la porción hemisférica del lóbulo floclunodular, el flóculo (X). Los surcos adicionales poco profundos subdividen los lóbulos anteriores y posteriores de los hemisferios en una serie de lobulillos (II a IX). El arquicerebelo incluye el lóbulo floclunodular, la pirámide, la úvula y parte del núcleo fastigial. Recibe aferencias de los núcleos vestibulares a través del pedúnculo cerebeloso inferior, al igual que fibras espinocerebelosas, reticulares y de la oliva. Sus eferencias van hacia los núcleos vestibulares, los tractos vestibuloespinales y la formación

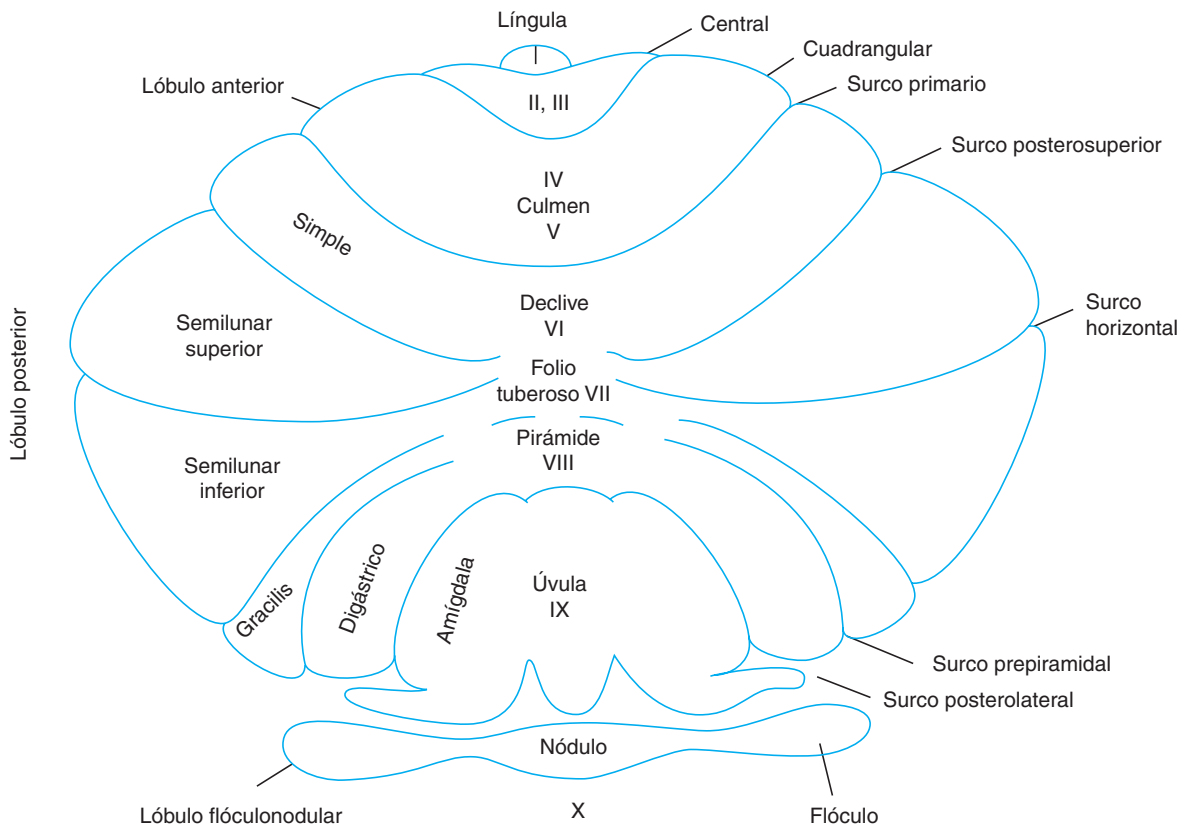


Figura 24-1. Esquema de los lóbulos y lobulillos del cerebelo (Carpenter, 1985).

reticular del tallo. Su función es mantener el equilibrio. La porción anterior o paleocerebelo está constituida por el lóbulo anterior y el simple. Esta parte controla la sinergia de la marcha, y recibe los tractos espinocerebelosos y fibras provenientes de las columnas posteriores y de la corteza sensoriomotora. Sus eferencias se proyectan por el pedúnculo cerebeloso superior hacia el sistema reticular, el tálamo contralateral y la corteza sensoriomotora. Esta porción controla los reflejos posturales, la sinergia de la marcha y el tono. El neocerebelo o porción lateral recibe fibras del puente (fibras pontocerebelosas, provenientes del área premotora opuesta), la oliva inferior y la formación reticular. Las fibras originadas en las células de Purkinje siguen esta vía: núcleo dentado ipsilateral, pedúnculo cerebeloso superior, núcleo rojo contralateral, núcleo ventral lateral del tálamo y corteza premotora al puente ipsilateral, para dirigirse posteriormente a la corteza cerebelosa contralateral, al núcleo dentado y finalmente regresar al tálamo y a la corteza ipsilaterales. La principal función de esta vía es controlar la sinergia de los movimientos voluntarios. El flóculo y el vermis medio (lóbulos VI y VII) desempeñan una función en el control del movimiento lento de seguimiento ocular. Las conexiones entre los núcleos del cerebelo, los núcleos talámicos y sus proyecciones a las áreas motoras frontales 4, 6 y 8 y el lóbulo parietal, son la base de estudios que han demostrado la participación del cerebelo en funciones cognitivas, especialmente aquellas relacionadas con la planeación y programación de los actos.

Middleton y Strick (2000), encontraron que el cerebelo tienen cinco canales de salida, dos de los cuales están relacionados con funciones cognitivas: 1) el núcleo dentado ventromedial con sus proyecciones al área 9 de la corteza premotora (importante para las funciones de planificación y de memoria de trabajo) vía el tálamo ventral anterior y lateral, y 2) las proyecciones del núcleo dentado ventrolateral, vía los núcleos talámicos, hacia el área 46 (importante para la función de la memoria espacial). Los tres circuitos restantes se relacionan con los movimientos complejos. Dos de estos circuitos se proyectan desde el núcleo dentado. El primero se dirige a la corteza premotora y se asocia con los movimientos complejos y de destreza secuencial. El segundo se comunica con la corteza motora y el núcleo talámico ventral posterolateral. Este tracto desempeña una función importante en el control de los movimientos en el espacio extracorporal. Finalmente el tercer circuito se origina del núcleo dentado caudal y se dirige al área oculomotora frontal, sede de los movimientos oculares donde ocurre el aprendizaje del reflejo ocular y la estabilización del reflejo vestibulo-oculo-motor. El núcleo dentado cuenta con diversas proyecciones que se dirigen a las cortezas premotora, prefrontal y parietal posterior.

ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DEL CEREBELO

Se ha sugerido la presencia e interdependencia entre varios neurotransmisores en los diferentes circuitos fisiológicos en el cerebelo (Schulman, 1985). En el cuadro 24-1 se

Cuadro 24-1. Principales neurotransmisores en el cerebelo

Estructuras	Neurotransmisores
Capa de células granulosas y células moleculares	Glutamato, aspartato, serotonina, GABA, dopamina, noradrenalina
Células de Purkinje	Glutamato, aspartato, kainato, quisquilato, GABA, serotonina noradrenalina, dopamina
Oliva inferior y fibras trepadoras	Glutamato, aspartato, serotonina, noradrenalina
Fibras en musaraña	Acetilcolina, serotonina, glutamato, aspartato
Núcleos dentado, interpuestos y fastigial	Glutamato, serotonina, noradrenalina, dopamina
Pedúnculo cerebeloso superior	Noradrenalina

resumen las diferentes características neuroquímicas del cerebelo. Las fuentes de la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la acetilcolina son el *locus ceruleus*, los núcleos del rafe, la sustancia negra y el núcleo basal de Meynert, respectivamente. La tiamina es un cofactor fundamental en el ciclo del metabolismo de la glucosa y en la síntesis de estos neurotransmisores en el cerebro y el cerebelo. La tiamina participa en procesos metabólicos en ciertas áreas del sistema nervioso central, especialmente en el vermis del cerebelo. Se ha documentado la presencia de niveles anormales de tiamina en el LCR en pacientes con enfermedad cerebelosa debida al consumo de alcohol y en aquellos con ataxias hereditarias en quienes existe un compromiso marcado del vermis cerebeloso (Pedraza, 1992).

EL CEREBELO Y EL COMPORTAMIENTO MOTOR

El cerebelo está implicado en el inicio del movimiento simple y en el control del movimiento complejo y la corrección del mismo por mecanismos de retroalimentación. El cerebelo también controla el tono muscular y los mecanismos que mantienen el equilibrio. Las lesiones del cerebelo afectan no sólo el movimiento simple sino también los movimientos secuenciales complejos y la descomposición del movimiento. Cada movimiento implica una acción coordinada de grupos musculares. Así, los músculos agonistas inician el movimiento, los músculos antagonistas se relajan para permitirlo y los demás músculos lo fijan y estabilizan. Este sinergismo implica una inervación recíproca compleja, además del control del tono muscular y del movimiento. Las lesiones localizadas en el arquicerebelo (nódulo, flóculo y úvula) afectan la función motora del cerebelo, manifestándose con trastornos bilaterales de la locomoción y del equilibrio. Las lesiones del paleocerebelo (porción anterior del cerebelo) producen pérdida del tono, y la lesión del neocerebelo y del núcleo dentado producen lentificación, asinergia, disimetría, adiadococinecia, marcha atáxica con aumento del polígono de sustentación, nistagmo y disartria (Botez, 2005).

Importancia del cerebelo en la programación del movimiento

Tres mecanismos son importantes para el aprendizaje de movimientos secuenciales complejos: 1) aprendizaje de una tarea nueva con los ajustes motores y sensoriales correspondientes, 2) repetición hasta la automatización adquirida del movimiento y 3) adaptación de movimientos adquiridos a los cambios ambientales. El cerebelo desempeña una función importante en estos procesos (Inhoff, 1989). El cerebelo también recibe información procedente de áreas sensoriales, lo cual contribuye a la programación y ejecución de movimientos aprendidos.

El cerebelo y la percepción del tiempo

Los estudios realizados por Inhoff (1989) y por Ivry y Keel (1989), utilizando movimientos repetitivos (oscilación digital) y cambios rápidos de dirección del movimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson y del cerebelo, demostraron que los pacientes con enfermedad del cerebelo tienen una mayor variabilidad con periodos e intervalos diferentes cuando tratan de realizar actos motores. Los pacientes con enfermedad del cerebelo tienen dificultades perceptivas para discriminar pequeñas diferencias en la duración del movimiento. Los hemisferios cerebelosos están implicados en el control central de la programación del tiempo, y las regiones medianas del cerebelo en la ejecución de las respuestas. Asimismo, estudios con imágenes funcionales han permitido identificar la importancia del cerebelo en tareas visuoespaciales (Benton, 1978).

El cerebelo y el aprendizaje sensoriomotor

Algunos estudios han documentado un aumento en el flujo sanguíneo en la corteza cerebelosa, en especial en los lóbulos III, IV y VI, durante el aprendizaje y memorización de secuencias motoras. De manera interesante, luego de cinco días de aprendizaje los núcleos de la base y los lóbulos frontales se activan con disminución de la actividad de la corteza cerebelosa (Penhune y Doyon, 2002).

EL CEREBELO Y EL COMPORTAMIENTO NO MOTOR

Aprendizaje espacial

Estudios en modelos animales han demostrado que lesiones bilaterales de la corteza de los hemisferios cerebelosos y del núcleo dentado causan una deficiencia en el aprendizaje selectivo espacial (Joyal, 1996). Lesiones bilaterales del núcleo dentado o del fastigial causan problemas cognitivos no atribuibles a alteraciones visuomotoras (Joyal, 2001; Ghandi, 2000). Sin embargo, cuando la lesión es bilateral medial e involucra el núcleo fastigial se observan defectos de integración visuomotora que pueden explicarse por la desconexión entre las regiones vestibulocerebelosas y las límbicas (Joyal, 1996).

El cerebelo y las funciones neuropsicológicas

La función del cerebelo en la planificación y la programación de actividades diarias, así como en la organización visuoespacial para tareas concretas y en la velocidad de la transmisión de la información ha sido demostrada en pacientes con ataxias hereditarias, que presentan cuadros pseudofrontales y pseudoparietales (Botez, 2005). Los pacientes con enfermedad cerebelosa también tienen dificultad para recuperar la memoria ya codificada (Botez, 2005). Algunos autores sugieren que estos problemas se deben a alteraciones de las funciones ejecutivas y no de la memoria propiamente dicha (Appolonio, 1993).

Lenguaje

La importancia del cerebelo en el lenguaje fue sugerida hace más de 30 años (Botez y Barbeau, 1971). La descripción de una alexia adquirida en pacientes con lesiones del vermis y de las áreas paravermianas, tal vez asociada a una alteración oculomotora secundaria y a compromiso de las proyecciones cerebelo-encefálicas importantes en los procesos de atención, de percepción y del lenguaje, han demostrado que el cerebelo desempeña un papel importante en el lenguaje.

Trastornos psiquiátricos y del afecto

Se estima que aproximadamente 40% de los pacientes con esquizofrenia tienen cambios en el vermis cerebeloso. Además, se ha descrito un aumento en la actividad fastigial cuando el paciente tiene miedo. Las lesiones del vermis en primates no humanos y en humanos han demostrado que lesiones de las vías que conectan al cerebelo con el sistema límbico ocasionan cambios del comportamiento con agresividad (Schmahmann, 1991, 1998).

EL CEREBELO Y LA MIGRAÑA

La migraña tiene un componente genético y durante su inicio se ha documentado un periodo de hiperexcitabilidad neuronal (Vincent, 2007). Se ha descrito compromiso cerebeloso en la migraña con aura, la migraña sin aura, la migraña basilar y la migraña hemipléjica familiar autosómica dominante. En la migraña una onda de depresión progresiva de despolarización que se asocia a una reducción de la actividad cortical, se propaga a una velocidad de 3 mm/min. Este fenómeno no sólo ocurre a nivel cortical sino que ha sido descrito en los núcleos de la base, el tálamo, el cerebelo, la retina y en otras estructuras subcorticales (Leao, 1961; Fifkova, 1961; Trachtenberg, 1970; Nicholson, 1984; Vinogradova, 1991; Martins-Ferreira, 1971).

Durante la migraña basilar se observan disartria, *tinnitus*, hipoacusia, diplopía, síntomas visuales, ataxia, disminución de la conciencia y disestesias bilaterales. Al respecto se han descrito eventos cerebrovasculares isquémicos agudos del cerebelo no solamente en el transcurso de la migraña,

sino también después del tratamiento con sumatriptán (Bernsen, 1990; Jayamaha, 1995). La migraña hemipléjica familiar (MHF) se caracteriza por ataques de migraña y aura hemipléjica, en ocasiones asociada con convulsiones, coma, hipertermia, déficits sensitivos y signos cerebelosos transitorios o permanentes. Se han descrito tres tipos de MHF. La MHF1 se debe a una mutación en el gen que codifica para la subunidad α -1 del canal del calcio (CACNA1A) que se expresa en las células de Purkinje. La mutación del gen CACNA1 también se encuentra en pacientes con ataxia episódica tipo 2 (AE2) la cual cursa con episodios de ataxia recurrentes precipitados por el ejercicio o fatiga. Los síntomas en estas personas mejoran con la acetazolamida (Vincent, 2007; Sappey-Mariniér, 1999). La MHF2 se debe a una mutación en la subunidad α -2 ATPasa Na/K del astrocito, y la MHF3 se debe a una mutación del gen que codifica para el canal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A; Ophoff, 1996; Ducros, 1997; Dichgans, 2005).

ATAXIAS Y ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL CEREBELO

La palabra "ataxia" viene del griego que significa "desorden del movimiento". En forma estricta, ataxia implica pérdida de la coordinación, especialmente de la marcha. El diagnóstico de ataxia envuelve pérdida del equilibrio y de la coordinación, incluyendo alteraciones en el inicio del movimiento, la aceleración, la regulación de la velo-

cidad y en la terminación del mismo (Fogel y Perlman, 2007; Perlman, 2004). Los hallazgos característicos en estos pacientes son ataxia espinocerebelosa con compromiso del cerebelo, tronco encefálico y tractos espinocerebelares largos, lo cual de forma típica genera pérdida del equilibrio con caídas múltiples, falta de coordinación en los miembros superiores, temblor postural o cinético de las extremidades, del tronco, o de ambos, disartria, disfagia, vértigo y diplopía (Worth, 2004).

Aunque las causas de las ataxias son múltiples, éstas pueden agruparse en adquiridas y hereditarias (Fogel y Perlman, 2007). A su vez, las ataxias hereditarias pueden subdividirse de acuerdo a su mecanismo hereditario en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al cromosoma X, y en enfermedades mitocondriales. Aunque muy variables, algunos elementos en la historia y examen físico del paciente permiten orientar al médico hacia el subtipo de ataxia. De esta manera, la mayor parte de las ataxias heredadas con un mecanismo autosómico recesivo se presentan antes de los 20 años de edad. Por lo general, las ataxias dominantes coexisten con otras anomalías neurológicas incluyendo retinopatía, atrofia óptica, signos de compromiso piramidal o extrapiramidal, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y epilepsia (Worth, 2004). Las ataxias autosómicas recesivas se asocian con neuropatía periférica sensoriomotora, pérdida de la propiocepción y vibración. Finalmente, las ataxias autosómico recesivas tienden a presentarse con disminución o ausencia de los reflejos además de compromiso de otros órganos por fuera del sistema nervioso central. En las figuras 24-2 a 24-4 se resume la aproximación diagnóstica recomendada en estos pacientes (Pedraza, 1996; Solarte, 2005).

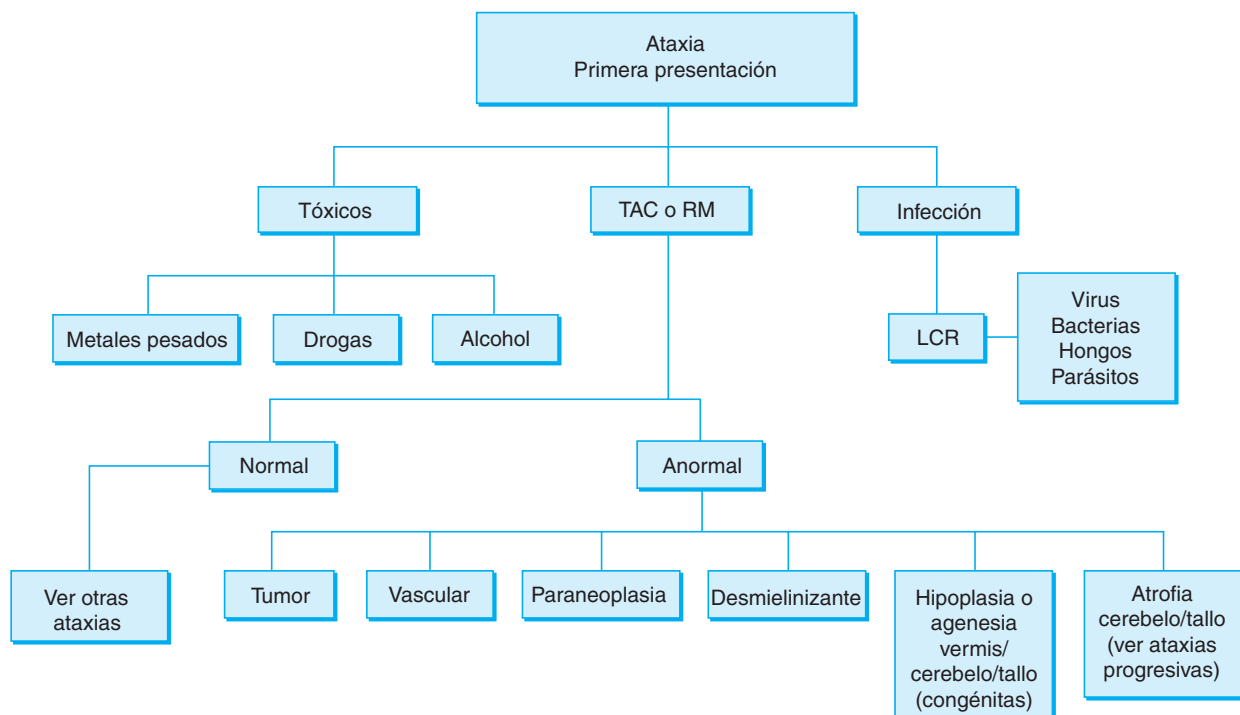


Figura 24-2. Guía para el estudio en pacientes con un primer episodio de ataxia.

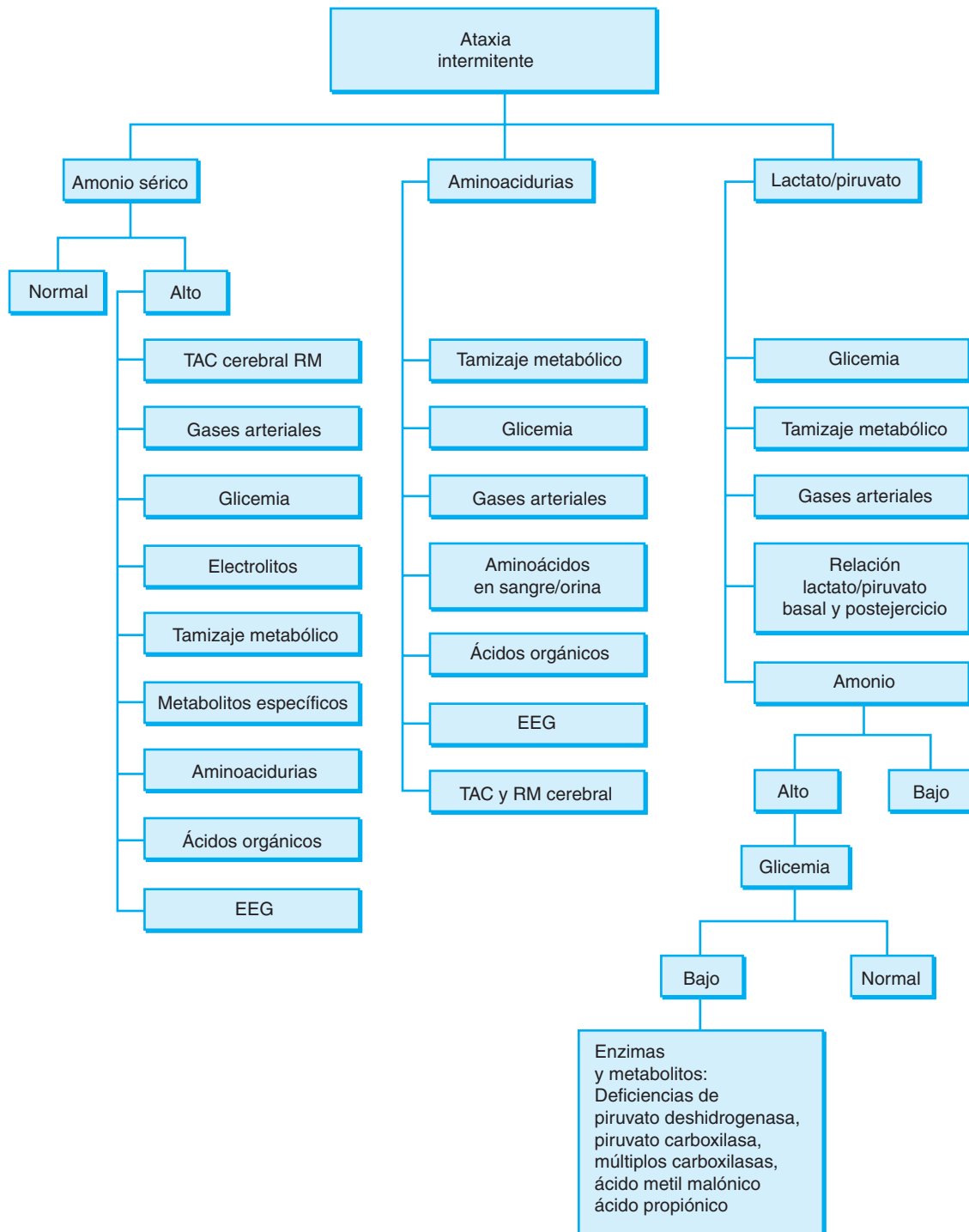


Figura 24-3. Guía para el estudio en pacientes con ataxia intermitente.

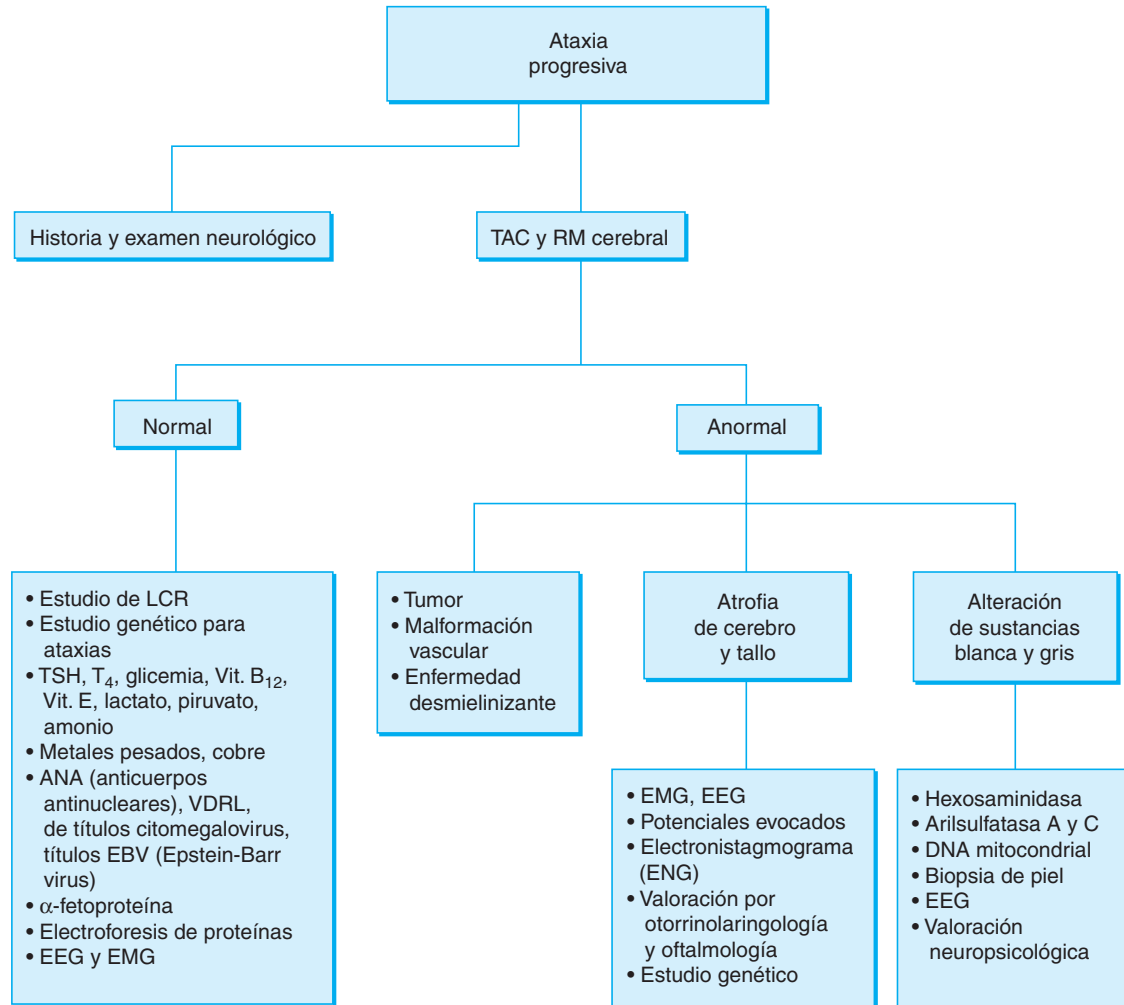


Figura 24-4. Guía para el estudio en pacientes con ataxia progresiva.

ATAXIAS HEREDITARIAS

Ataxias heredadas con un mecanismo autosómico dominante (ataxias espinocerebelosas [AEC])

Epidemiología

Las ataxias heredadas con un mecanismo autosómico dominante, también denominadas ataxias espinocerebelosas (AEC), son entidades caracterizadas por una degeneración progresiva del cerebelo, a menudo con cambios en el tronco cerebral y compromiso de otras áreas del sistema nervioso central (Soong y Paulson, 2007). Aunque los estudios epidemiológicos son confusos dada la gran variabilidad clínica, su incidencia varía de 1 a 23 en 100 000. Estas entidades se presentan con un cuadro progresivo caracterizado por un síndrome cerebeloso que puede asociarse con alteraciones oculomotoras, disartria, dismetría, ataxia de la marcha, temblor intencional, retinopa-

tía pigmentaria, movimientos anormales (parkinsonismo, discinesia, distonía), neuropatía, signos de compromiso piramidal, y alteraciones de la función cortical (epilepsia y cambios cognitivos o comportamentales).

Clasificación

Debido a su alta complejidad clínica y diagnóstica, se recomienda dividir a las AEC en tres grupos. El primer grupo (también conocido como tipo I) incluye aquellas AEC causadas por repeticiones en la secuencia CAG la cual codifica el aminoácido glutamina. En total existen seis enfermedades conocidas hasta este momento en este grupo, las cuales representan casi 50% de todos los casos de AEC en el mundo. Este conjunto de enfermedades, también denominadas como enfermedades de poliglutamina, incluye las AEC 1, 2, 3, 6, 7 y 17 al igual que otras enfermedades que clásicamente no son primariamente atáxicas tales como la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinobulbar y la atrofia dentatorrubropalidosial.

El segundo grupo de AEC (también conocido como tipo II) también está constituido por enfermedades con repeticiones de secuencias de aminoácidos. Sin embargo, la diferencia con el primer grupo de AEC es que estas repeticiones se encuentran por fuera de la región codificadora del gen. En otras palabras, la repetición de las secuencias no causa síntesis o acumulación de ningún aminoácido. Los síndromes atáxicos que forman parte de esta categoría son la AEC 8, 10 y 12, aunque la inclusión de la AEC 8 como parte de este grupo es cada vez más discutida. La fisiopatología de este conjunto de enfermedades es particularmente intrigante, porque no se ha podido explicar en su totalidad por qué la repetición de una secuencia no codificadora ocasiona neurodegeneración. Se ha postulado que un mecanismo tóxico a nivel del RNA es la base para esta anomalía (Caldecott, 2008). El tercer grupo de AEC está formado por enfermedades causadas por mutaciones específicas en genes determinados, y no por acumulación de secuencias repetidas. Cuatro AEC pertenecen a este grupo: AEC 5, 13, 14 y 27. La clasificación de las ataxias en los grupos I y II se resume en el cuadro 24-2.

Fisiopatología

La neurodegeneración es un dato común a todas las formas de AEC. Aunque la mayor parte de estas enfermedades se presentan con atrofia cerebelosa extensa, con degeneración de las células de Purkinje, de las células de la capa granulosa y de los núcleos cerebelosos, el compromiso extracerebelar es muy frecuente. Con excepción de la AEC 6, que se considera una AEC con compromiso cerebeloso exclusivo, las otras formas de AEC generalmente presentan compromiso del tallo encefálico, corteza, núcleos de la base, médula espinal y nervio periférico. Algunas AEC muestran características únicas, como la degeneración retiniana en la AEC 7 y la epilepsia en la AEC 10.

Otra característica común a todas las AEC es la variación en la presentación clínica, lo cual se debe en parte a que el tamaño de las repeticiones es variable, con repeticiones más largas asociadas con síntomas más graves y con un inicio de los síntomas más temprano que en aquellos pacientes con repeticiones cortas. Estas entidades tienden a presentar un fenómeno denominado "anti-

cipación genética" en el cual el tamaño de la repetición de bases aumenta de una generación a otra, lo cual se manifiesta por un inicio más temprano y una mayor gravedad de la enfermedad en la nueva generación. La tercera característica común de la AEC es el deterioro progresivo, el cual generalmente lleva a la muerte en 15 a 30 años. La excepción a lo anterior lo constituyen las ataxias cerebelosas puras de inicio tardío (p. ej., AEC 6).

Los avances de la genética molecular han permitido identificar y clasificar cada vez mejor las diferentes formas de ataxia hereditaria, reconociéndose pacientes con cuadros clínicos similares pero genéticamente diferentes (Caldecott, 2008). Recientemente, mediante la clonación posicional y el ligamento genético, se ha determinado la localización genómica de 28 formas de ataxias espinocerebelosas (AEC) y al menos nueve formas de ataxias recesivas. En las ataxias causadas por expansiones de tripletes se ha identificado la anomalía genética en la ataxia de Friedreich y en otras 16 formas de AEC (Dueñas, 2006).

Manifestaciones clínicas

Para el estudio de las manifestaciones clínicas de este grupo de ataxias se seguirá la división de las AEC en los tres grupos descritos antes. Al menos 28 genes se han asociado con aquellas AEC que se transmiten con un mecanismo mendeliano (cuadro 24-3). Además del inicio de un cuadro de ataxia cerebelosa progresiva, algunas características clínicas pueden indicar un tipo especial de AEC (cuadro 24-4). En la actualidad se considera a los estudios de genética molecular como una herramienta de diagnóstico fundamental para el estudio de estas patologías (Worth, 2004).

AEC causadas por expansiones de la secuencia CAG (enfermedades de poliglutamina)

Como se discutió antes, este grupo de enfermedades que representa casi 50% de todas las familias afectadas con AEC en el mundo, está constituido por las AEC 1, 2, 3, 6, 7 y 17, y por la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinobulbar y la atrofia dentatorrubropalidolusiana (Soong y Paulson, 2007). La característica común de este grupo de entidades es la repetición de la secuencia que codifica para la poliglutamina (CAG), lo cual genera una proteína con anomalías conformacionales que lleva a la formación de agregados intracelulares similares al amiloide. El número de repeticiones CAG necesario para producir los agregados intracelulares es similar al de las repeticiones que causan la enfermedad clínica. Finalmente, debido a que la mayoría de las proteínas con poliglutamina están localizadas en el núcleo, se ha postulado que el mecanismo fisiopatológico de este grupo de enfermedades reside en mecanismos de expresión genética aberrantes.

La AEC 1 es la AEC mejor caracterizada desde el punto de vista de genética molecular. Clínicamente comienza como una alteración de la marcha que posteriormente compromete las cuatro extremidades. Estos pacientes con frecuencia se encuentran en silla de ruedas en un plazo de 15 a 20 años. El compromiso supratentorial es poco frecuente. La AEC 2 fue descrita inicialmen-

Cuadro 24-2. Clasificación de enfermedades por expansiones de tripletes

Tipo 1	
Enfermedad de poliglutaminas codifica-CAG	
SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	
DRPLA	
Enfermedad de Huntington	
Kennedy	
Distrofia oculofaríngea	Codifica-GCG
Tipo 2	
Enfermedad región	
no codificante intrónica GAA	Ataxia de Friedreich,
no codificante-CTG	SCA8
no codificante-CTG	DMT 1
no codificante-CCTG	DMT 2
	CCG X frágil
dodecámero	EPM 1

Cuadro 24-3. Características clínicas más importantes de las ataxias

Edad de inicio	
Joven	SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 28
Adulto	SCA 6, SCA 19, SCA 23, SCA 26
Niños	SCA 7, DRPLA, SCA 13
Anticipación	SCA 7, DRPLA
Nistagmo	SCA 6, AE 2 (ataxia episódica), SCA 28
Alteración de sacadas	SCA 2, SCA 28
Alteración cognitiva	SCA 17, DRPLA, SCA 21
Oftalmoplejía	SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 28
Retinopatía pigmentaria	SCA 7
Convulsiones	SCA 10, SCA 17 y DRPLA
Espasticidad	SCA 3
Neuropatía periférica	SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 4, SCA 8, SCA 18 y SCA 25
Discinesias	SCA 27
Acinesia, distonías	SCA 3, SCA 12, SCA 17
Corea	DRPLA, SCA 12, SCA 17
Arreflexia	SCA 2, SCA 4, SCA 3
Mioclonías	SCA 14, SCA 2, SCA 19 y SCA 21
Temblor	SCA 12, SCA 16 y SCA 19
Retraso mental	SCA 13
Disfonía, temblor palatal	SCA 20

Cuadro 24-4. Alteraciones moleculares y proteínicas en SCA

Subtipo de SCA	Localización genómica	Gen/proteína
SCA 1	6p22.3	<i>ATXN1</i> /Ataxina 1
SCA 2	12q24.13	<i>ATXN2</i> /Ataxina 2
SCA 3	14q32.12	<i>ATXN3</i> /Ataxina 3
SCA 4	16q24-qter	Desconocidos
SCA 5	11q13.2	Espectrina β III
SCA 6	19p13.13	<i>CACNA1A</i> /CACNA1A
SCA 7	3p14.1	<i>ATXN7</i> /Ataxina 7
SCA 8	13q21	Kihlias/Kelch-like 1
SCA 9	(?)	Desconocidos
SCA 10	22q13.31	<i>ATX10</i> /Ataxina 10
SCA 11	15q14-q21.3	<i>SCA11</i> /Desconocida
SCA 12	5q32	<i>PPP2R2B</i> /PPP2R2B
SCA 13	19q13.13	<i>KCNC3</i> /KCNC3
SCA 14	19q13.42	<i>PRKCG</i> /PRKCG
SCA 15	3p24.2-pter	Desconocidos
SCA 16	8q23-q24.1	Desconocidos
SCA 17	6q27	<i>TBP</i> /TBP
SCA 18	7q31-q32	Desconocidos
SCA 19	1p21-q21	Desconocidos
SCA 20	11	Desconocidos
SCA 21	7p21.3-p15.1	Desconocidos
SCA 22	1p21-q23	Desconocidos
SCA 23	20p13-p12.2	Desconocidos
SCA 24	1p36	Desconocidos
SCA 25	2p21-p15	Desconocidos
SCA 26	19p.13.3	Desconocidos
SCA 27	13q33.1	<i>FGF14</i> /FGF14
SCA 28	18p11.22-q11.2	Desconocidos
DRPLA	12p13.31	<i>ATN1</i> /Atrofina 1

te en una familia de Cuba. Aunque tiene un fenotipo muy variable, las características clínicas más comunes son ataxia, disartria, sacadas lentas y neuropatía. En ocasiones también se observan demencia, mioquimia y arreflexia. La proteína codificada por la secuencia CAG en la AEC 2 es la ataxina 2, una proteína cuya función es todavía desconocida. La AEC 3, también conocida como enfermedad de Machado-Joseph, con mayor frecuencia comienza como una ataxia de evolución lenta asociada con problemas oculomotores, incluyendo proptosis ocular y oftalmoparesis. También es común observar disfagia. En esta enfermedad la secuencia CAG codifica una proteína conocida como ataxina 3. La AEC 6 se considera como una forma de ataxia más "moderada" en la cual las manifestaciones cerebelosas son relativamente "puras", con disartria y nistagmo de la mirada evocada. En ocasiones es también posible observar compromiso de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, deterioro de la mirada vertical hacia arriba, espasticidad e hiperreflexia. La AEC 7 se caracteriza por degeneración de la retina. Ésta es la única AEC conocida hasta el momento en la cual el paciente evoluciona hasta la ceguera. Finalmente, la AEC 17 es más común en Japón y se caracteriza por disfunción cerebral y cerebelosa extensas.

AEC causadas por repeticiones de secuencias localizadas por fuera de la región codificadora de proteínas

Éste es un grupo de enfermedades en el que la repetición anormal de secuencias no genera producción de glutamina o de otro aminoácido. El mecanismo fisiopatológico más aceptado en la actualidad es el de toxicidad a nivel del RNA, similar al de la distrofia miotónica, en el que hay un procesamiento anormal del RNA. Las AEC clasificadas en este grupo son las AEC 8, 10 y 12; la inclusión de la AEC 8 en este grupo es cada vez más debatida. La AEC 8 está asociada con repeticiones de la secuencia GTC que no tiene una penetrancia completa. La expansión CTG se encuentra en el RNA en la porción del gen *Kelch-1* (KLHL1). Los hallazgos más comunes en los estudios de anatomía patológica son degeneración de las células de Purkinje, y de la oliva inferior acompañadas de gliosis periacueductal, lo que se traduce clínicamente en ataxia de la marcha, con alteraciones de la deglución, el habla y los movimientos oculares. La AEC 10 fue descrita inicialmente en pacientes de origen mexicano. Se caracteriza por síntomas cerebelosos y convulsiones. El mecanismo genético de base en estos pacientes es una expansión muy larga de la secuencia ATTCT. La AEC 12 es causada por una expansión de la secuencia CAG en la región 5' del gen de la proteína fosfatasa PP2RB. Aunque los síntomas son variables, el temblor de las manos y luego de la cabeza es la manifestación más común, seguida de ataxia, bradicinesia y anormalidades en los movimientos extraoculares.

AEC causadas por mutaciones convencionales en genes específicos

Hasta el momento existen cuatro AEC en esta categoría: AEC 5, 13, 14 y 27. La AEC 5 es una variante muy poco

frecuente descrita en miembros de la familia de Abraham Lincoln, de allí su denominación como "ataxia de la familia Lincoln". El gen defectuoso codifica una proteína conocida como β -III espectrina. La AEC 13 es con frecuencia acompañada por retardo en el desarrollo motor y retraso mental. Recientemente esta forma de AEC se asoció con mutaciones en el gen *KCNC3*, el cual codifica una subunidad de los canales de voltaje de potasio. La AEC 14 no se asocia con la repetición de alguna secuencia de aminoácidos en particular. Aunque en algunas ocasiones se manifiesta como una atrofia cerebelar relativamente pura, en los casos de inicio temprano es común observar hiperreflexia, mioquimia facial, distonía y compromiso de la sensibilidad vibratoria. Finalmente, la AEC 27 se manifiesta inicialmente como temblor en las manos en los niños seguido por ataxia, dificultades cognitivas y problemas psiquiátricos del segundo al tercer decenios de la vida.

ATAXIAS HEREDADAS CON UN MECANISMO AUTOSÓMICO RECESIVO

ATAXIA DE FRIEDREICH

Epidemiología

La ataxia de Friedreich (AF) es la ataxia hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 1 en 50 000 y una frecuencia de portadores de 1 en 120 en la población europea. Presenta un modo de herencia autosómica recesiva, con una edad de presentación hacia los 10 años.

Clínica

Las principales manifestaciones clínicas de esta entidad son ataxia progresiva, disartria, arreflexia, debilidad muscular, respuesta plantar extensora (de Babinski) y signos de disfunción de las columnas dorsales. La mayoría de los pacientes también presentan miocardiopatía hipertrófica. Igualmente, 10% de las personas afectadas muestran diabetes. La enfermedad es progresiva y hacia los 20 años de edad el paciente requiere silla de ruedas. La AF presenta una gran variabilidad clínica, con formas de inicio tardío y variedades con reflejos conservados que son formas alélicas. La muerte en estos pacientes ocurre por miocardiopatía, diabetes o neumonía por aspiración. La forma clásica de AF se presenta en aproximadamente 75% de los casos con una edad de inicio que oscila entre 2 a 25 años. En el restante 25% de los pacientes existe una forma más moderada de la enfermedad que puede clasificarse en tres categorías: AF sin compromiso de los reflejos, AF de inicio tardío y AF de inicio muy tardío.

Patología

Las características más importantes en los estudios de anatomía patológica de estos pacientes incluyen degeneración de las columnas dorsales, tractos corticoespinales

laterales y espinocerebelosos, ganglios de la raíz dorsal y axones mielinizados del nervio periférico.

Genética

En 1996 fue identificado el gen X25 localizado en el cromosoma 9q13-q21, como la región candidata para contener el *locus* de la ataxia de Friedreich. La mayoría de los pacientes presenta una expansión de tripletes GAA en el primer intrón del gen X25 (Wells, 2008). El tamaño de los alelos expandidos varía entre 200 y 900 unidades GAA. En los alelos normales la expansión varía entre 7 y 22 unidades. Bajo condiciones normales el gen codifica una proteína de 210 aminoácidos denominada frataxina. Sin embargo, en los pacientes con AF existe una disminución significativa o ausencia del RNA mensajero (mRNA) lo cual a su vez ocasiona ausencia o disminución severa de la proteína frataxina en la médula espinal, el corazón y el páncreas, lo cual es considerado como la causa más probable de la degeneración neuronal, la miocardiopatía y el incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus que se observan en estos pacientes. Se ha sugerido que la reducción de la frataxina ocasiona daño oxidativo, y también se ha identificado un aumento en el contenido de hierro en el tejido cardiaco de pacientes con AF, así como deficiencia de la actividad de las subunidades que contienen hierro-sulfuro de los complejos mitocondriales respiratorios I, II y III. La deficiencia de estas enzimas activa el mecanismo oxidativo secundario a una sobrecarga de hierro en la matriz mitocondrial. Algunos expertos consideran a la AF como una enfermedad mitocondrial marcada por una alteración de la homeostasia del hierro.

Tratamiento

Un ensayo clínico controlado en pacientes con ataxias hereditarias sugirió que la terapéutica de sustitución y neuroprotectora con amantadina es útil en estos pacientes (Botez, 1996). Otros estudios recientes utilizando antioxidantes, como la idebenona, han mostrado mejoría de la miocardiopatía en estos pacientes y se han iniciado nuevos ensayos clínicos que actualmente están en curso (Rustin, 2002). El tratamiento en la mayoría de estos pacientes es de mantenimiento evitando al máximo las complicaciones osteomusculares y respiratorias. Debe minimizarse al máximo la incidencia de aspiración y complicaciones pulmonares. La espasticidad responde bien luego del tratamiento con baclofén. La escoliosis espinal y la cifoescoliosis se observan en casi 90% de los pacientes y son clínicamente evidentes antes del comienzo de la pérdida del equilibrio. El uso de ortesis y en algunos casos de intervenciones quirúrgicas para la acomodación de barras estabilizadoras está indicado. Finalmente, cerca de 10 a 20% de estos pacientes presentan diabetes mellitus.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia (AT) es la forma más común de ataxia cerebelosa de la infancia. Las primeras manifesta-

ciones de esta entidad ocurren temprano en la infancia con retraso mental y del desarrollo de la marcha, ataxia y múltiples infecciones respiratorias debidas a disfunción de la inmunidad humoral y celular, así como a niveles bajos de inmunoglobulinas, especialmente IgA e IgG. Estos pacientes presentan lesiones telangiectásicas en la conjuntiva y especialmente en la región del trigémino; también muestran apraxia ocular con dificultad para generar las sacadas horizontales, y pueden presentar corea o distonía, cambios en la piel y progeria. Al menos 20% de los pacientes desarrolla neoplasias, especialmente de origen linforreticular. Los linfocitos y fibroblastos de estos pacientes son especialmente sensibles a la radiación gamma o de rayos X. Hay ruptura espontánea de cromosomas y suele detectarse elevación de los niveles séricos de α -fetoproteína. El defecto se ha detectado en el cromosoma 11q22-23. Los pacientes con AT tienen un aumento en la incidencia de neoplasias del sistema linforreticular y de tumores de células germinales en la edad pediátrica, y de adenocarcinomas y otros tumores sólidos en la etapa adulta. Con frecuencia se observa retraso en el desarrollo de las características sexuales secundarias y ciclos menstruales irregulares, todos estos signos de hipogonadismo. La prevención y el tratamiento de las infecciones al igual que la detección temprana de neoplasias se constituyen en los factores más importantes para una supervivencia prolongada. Debido a la radiosensibilidad, estos pacientes no pueden ser tratados con radioterapia cuando presentan una neoplasia. Esta entidad es causada por una mutación en el gen que codifica la proteína ataxia-telangiectasia mutada la cual es una PI-3 cinasa que desempeña una función definitiva en el proceso de reparación del DNA.

ATAXIA CON APRAXIA OCULOMOTORA TIPO 1

Esta enfermedad se caracteriza por un déficit cerebeloso lentamente progresivo seguido por apraxia oculomotora y una neuropatía axonal motora y sensitiva severas. En general, los síntomas comienzan entre los 2 y 16 años de edad y se caracterizan por ataxia de la marcha, dismetría, apraxia oculomotora y oftalmoplejía externa. Estos pacientes tienen arreflexia, pérdida de la sensación vibratoria, amiotrofia, pérdida de la ambulación y cuadriplejía. También son comunes los síntomas extrapiramidales tales como corea y gesticulación facial.

ATAXIA CON APRAXIA OCULOMOTORA TIPO 2

Esta enfermedad se produce por una mutación en el gen *SETX* que codifica la proteína senataxina, la cual es una helicasa del DNA/RNA importante en el proceso de respuesta al daño del DNA. La edad de inicio oscila entre 3 a 30 años y los síntomas más importantes son ataxia troncular y apendicular progresiva, con temblor, disartria y neuropatía motora y sensorial grave. También es común el nistagmo y anomalías en el seguimiento ocular.

SÍNDROME DE ATAXIA MITOCONDRIAL AUTOSÓMICO RECESIVO

Éste es un síndrome multisistémico atribuido a mutaciones en el gen *POLG1*, el cual es una polimerasa del DNA mitocondrial. Las manifestaciones más comunes son síndrome cerebeloso, neuropatía periférica, coreoatetosis, mioclonías, temblor de acción y de reposo, y síntomas psiquiátricos. En los estudios de imágenes por resonancia magnética son comunes la atrofia del vermis cerebeloso con leucoencefalopatía, y en ocasiones lesiones hiperintensas en el tálamo.

CANALOPATÍAS (ATAXIA CON EXPANSIÓN DE TRIPLETES Y OTROS MECANISMOS)

Ataxia episódica tipo 1 (AE 1)

Esta entidad se caracteriza por un cuadro autosómico dominante caracterizado por la presencia de ataxia episódica, mioquimias de los músculos faciales y de las manos, y descargas neuromiotónicas en el electromiograma. Son episodios breves observados en la infancia, que se desencadenan con un susto o con el ejercicio. La acetazolamida y en ocasiones algunos anticonvulsivantes, son de beneficio para reducir los ataques. Se ha demostrado recientemente que estos pacientes tienen un defecto en el gen del canal del potasio en el cromosoma 12p (Bernard y Shevell, 2008).

Ataxia episódica tipo 2 (AE 2)

Esta forma de ataxia está relacionada con el grupo de ataxias espinocerebelosas tipo 6 y migraña hemipléjica familiar con defecto genético a nivel del cromosoma 19.

ATAXIAS SIN EXPANSIÓN DE TRIPLETES

Otras ataxias hereditarias que no corresponden a enfermedades por expansión de tripletes y que se encuentran con frecuencia son la ataxia congénita, la ataxia-telan-

giectasia, la ataxia por deficiencia de vitamina E y las ataxias por errores innatos del metabolismo.

Ataxia congénita

Ésta es una forma de ataxia que puede ser estable o tener evolución lenta, que se detecta cuando el niño inicia su marcha, con retardo del desarrollo motor, con o sin retraso mental. Los estudios de imágenes por resonancia magnética del cerebro muestran hipoplasia o agenesia del vermis o del cerebelo. Estos cuadros se transmiten con un mecanismo hereditario autosómico dominante, autosómico recesivo y recesivo ligado al cromosoma X. En varios pacientes de una misma familia rusa, con cuadro de hipoplasia cerebelosa congénita no progresiva y con herencia recesiva ligada al cromosoma X, se logró demostrar en estudios de ligamiento una alteración en el cromosoma Xp11.21-q24. Algunos de estos pacientes presentan mejoría parcial de sus síntomas cuando alcanzan la edad adulta. Entre las diferentes formas de ataxia congénita, el síndrome de Joubert se ha caracterizado, principalmente en el recién nacido, por alteración episódica de los movimientos oculares, cuadros de apneas o hiperpneas y malformaciones tipo polidactilias y riñones poliquisticos, entre otros.

Ataxias hereditarias tratables, secundarias a defectos metabólicos específicos

Cerca de 5% de los síndromes atáxicos hereditarios son secundarios a un error metabólico conocido, lo cual quiere decir que en potencia pueden recibir tratamiento médico. Estas patologías en su mayor parte se adquieren con un modo de herencia autosómico recesivo, con inicio de la sintomatología en la infancia. En este grupo de enfermedades están la abetalipoproteinemia, el déficit de vitamina E con defecto en el cromosoma 8 o con malabsorción, la xantomatosis cerebrotendinosa, la enfermedad de Wilson, los defectos del ciclo de la urea, las aminoacidurias, las alteraciones del metabolismo de lactatos y piruvatos y los déficit de biotinidasa y de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (Conner y Roserberg, 1997).

REFERENCIAS

- Appolonio IM, Grafman J, Schwartz V *et al.*: Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology* 1993;43: 1536-1544.
- Bernard G, Shevell MI: Channelopathies: a review. *Pediatr Neurol* 2008;38:73-85.
- Botez MI, Barbeau A: Role of subcortical structures, and particularly of the thalamus, in the mechanisms of speech and language. *International Journal of Neurology* 1971;8:300-320.
- Botez MI, Gravel J, Attig E *et al.*: Reversible chronic cerebellar ataxia alter phenytoin intoxication: Possible role of the cerebellum in cognitive thought. *Neurology* 1985;35: 1152-1157.
- Botez MI: Les circuits corticaux-souscorticaux à la base du comportement. Dans MI Botez (ed.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*, Montréal-Paris: Presses de l'Université de Montréal et Masson, 1987:222-223.
- Botez MI, Botez T, Elie R *et al.*: Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias, a double blind study. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1996;61:259-264.
- Botez MI, Young SN: Biogenic amine metabolites and thiamine in cerebrospinal fluid in hereditary degenerative ataxia. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001;28: 134-140.
- Botez Marquard TH, Lalonde R: Le cervelet comportement moteur et non moteur. En: *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Botez Marquard-TH and Boller F

- (eds). Les presses de l'Université de Montréal, 2005: 295-315.
- Caldecott KW:** Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:619-631.
- Carpenter MB:** *Core text of neuroanatomy*, 3rd. ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.
- Conner K, Rosenberg R:** The genetic basis of ataxia. En: Rosenberg, Prusiner, DiMauro, Barchi (ed). *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Butterworth-Heinemann, 1997: 503-544.
- Courchesne E:** Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics* 1991; 87:781-790.
- Dueñas AM, Good R, Giunti P:** Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006;129:1357-1370.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al.:** Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;5:177-185.
- Ducros A, Joutel A, Vahedi K et al.:** Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997;42: 885-890.
- Eccles J:** Functional meaning of the patterns of synaptic connections in the cerebellum. *Perspect Biol Med* 1965;8:29.
- Fogel BL, Perlman S:** Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-257.
- Ghandi CC, Kelly RM, Wiley RG et al.:** Impaired acquisition of a Morris water maze task following selective destruction of cerebellar Purkinje cells with OX7-saporin. *Behavioural Brain Research* 2000;109:37-47.
- Heatz RG, Harper JW:** Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala and other temporal sites. *Experimental Neurology* 1974;45:268-274.
- Holmes G:** The cerebellum of man. *Brain* 1939;62:1-30.
- Leao AAP, Martins-Ferreira H:** Nota acerca da depressão alartrante no cerebelo, tubérculo quadrigêmino anterior e bulbo olfativo. *An Acad Bras Cienc* 1961;22:34-40.
- Fifková E, Bures J, Koshtoyants OK et al.:** Leao's spreading depression in the cerebellum of the rat. *Experientia* 1961; 17:572-573.
- Joyal CC, Meyer C, Jacquart G et al.:** Effects of midline and lateral cerebellar lesions on motor coordination and spatial orientation. *Brain Research* 1996;739:1-11.
- Joyal CC, Strazielle C, Lalonde R:** Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. *Behavioural Brain Research* 2001;122:131-137.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS:** Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neuroscience* 1986;100:443-454.
- Macklis RM, Macklis JD:** Historical and phrenologic reflections on the nonmotor functions of the cerebellum: Love under the tent? *Neurology* 1992;42:928-932.
- Martins-Ferreira H, de Oliveira Castro G:** Spreading depression in isolated chick retina. *Vision Res* 1971;11(suppl 3): 71-84.
- Moretti R, Bava A, Torre P et al.:** Reading errors in patients with cerebellar vermis lesions. *Journal of Neurology* 2002; 249:461-468.
- Nicholson C:** Comparative neurophysiology of spreading depression in the cerebellum. *An Acad Bras Cienc* 1984; 56:481-494.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al.:** Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-553.
- Pedraza OL, Botez MI:** Status of thiamine in inherited ataxias. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1992;55:136-137.
- Pedraza OL, Prieto JC, Ramirez E et al.:** Identificación clínica de las ataxias hereditarias. Estudio de 38 casos en Colombia. *Acta Neurol Colombiana* 1996;12(3): 132-140.
- Pedraza OL, Botez MI, Vézina JL et al.:** Medidas del tallo cerebral en pacientes con ataxias hereditarias. Una ayuda útil en la valoración radiológica. *Acta Neurol Colombiana* 1994;10:61-66.
- Perlman SL:** Symptomatic and disease-modifying therapy for the progressive ataxias. *Neurologist* 2004;10:275-289.
- Rustin P, Rotig A, Munnich A et al.:** Heart hypertrophy and function are improved by Idebenone in Friedreich Ataxia. *Free Radicals* 2002;36(4):467-469.
- Sappey-Marinié D, Vighetto A, Peyron R et al.:** Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy in episodic ataxia type 2. *Ann Neurol* 1999;46:256-259.
- Schmahmann JD:** An emerging concept. The cerebellar contributions to higher function. *Archives of Neurology* 1991;8: 1178-1187.
- Schmahmann JD, Sherman JC:** The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579.
- Schmahmann JD:** Structure Function Correlations in Behavioral. En: *American Academy of Neurology Annual Meeting* 2006;6PC.004:76-101.
- Schulman JA:** Chemical neuroanatomy of the cerebellar cortex. En: *Chemical neuroanatomy* (Emson PC, ed). New York: Raven Press, 1985: 209-228.
- Solarte RA, Uribe CS, Pedraza OL:** Ataxias. En: *Decisiones en Neurología*. Uribe MG, Velez A, Prada D y Moreno C (eds.). Universidad del Rosario, 2005: 305-313.
- Soong BW, Paulson HL:** Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:438-446.
- Spurzheim JC:** *The Physiognomical System of Drs. Gall and Spurzheim*, London, England: Orson, 1985.
- Trachtenberg MC, Hull CD, Buchwald NA:** Electrophysiological concomitants of spreading depression in caudate and thalamic nuclei of the cat. *Brain Res* 1970;20:219-231.
- Vincent M, Hadjikhani N:** Headache Medicine in Brazil: Review. The cerebellum and migraine. *Headache* 2007;47: 820-833.
- Vinogradova LV, Koroleva VI, Bures J:** Re-entry waves of Leao's spreading depression between neocortex and caudate nucleus. *Brain Res* 1991;538:161-164.
- Watson PJ:** Non motor functions of the cerebellum. *Psychology Bulletin* 1978;85:944-967.
- Wells RD:** DNA triplexes and Friedreich ataxia. *FASEB J* 2008;22:1625-1634.
- Worth P:** *Sorting Out Ataxias in Adults*, Blackwell Publishing Ltd., 2004: 130-151.
- Zee D:** Vestibular disorders in the emergency room. En: *American Academy of Neurology, Annual Meeting*, 2000; 3PC.002:26-50.

Neurofisiología clínica

Fidias E. León Sarmiento, Ángela Gómez Mazuera, Jun Kimura

INTRODUCCIÓN

Entre el interior y el exterior de una célula humana existe una diferencia de energía que se denomina potencial de reposo, calculado en -70 mV en la célula nerviosa periférica y en -80 mV en la célula muscular (Pastor, 2000); sin embargo, el reposo celular no es completo dado que el intercambio de información es dinámico y permanente (Gusnard y Raichle, 2001). De cualquier forma, cuando se modifican las cargas eléctricas se genera un potencial de acción que se propaga, al parecer, de manera "saltatoria" entre los nodos de Ranvier presentes en las fibras mielinizadas y de manera "local", en las no mielinizadas donde hay menos nodos de Ranvier, y dichas fibras forman parte de la unidad sensoriomotora (Kandel *et al.*, 2000). Esta unidad sensoriomotora se compone de un nervio aferente, que transmite información sensorial del exterior al interior del ser humano; su integración central, que incluye una o más interneuronas; las motoneuronas y sus nervios periféricos motores, que llevan la información al exterior del cuerpo humano; la unión neuromuscular con sus diferentes neurotransmisores dentro de los que sobresale la acetilcolina, y las fibras musculares que le acompañan, las cuales varían de unas pocas en los músculos extraoculares hasta 2 000 en el músculo gastronecmio (Kandel *et al.*, 2000). Dicha unidad neural se puede estudiar por diferentes medios, siendo los métodos neurofisiológicos clínicos los más empleados porque sirven para: 1) diferenciar si la lesión es central o periférica; en este último caso identifica si existe una mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, polineuropatía, polirradiculoneuropatía o miopatía; 2) conocer si el compromiso es de fibras motoras, sensitivas o mixtas; 3) revelar alteraciones que sugieran compromiso desmielinizante, axonal o mixto; 4) detectar alteraciones presinápticas, sinápticas o posinápticas de la unión neuromuscular; 5) indicar el compromiso temporal de las fibras nerviosas o musculares bien sea agudo, subagudo o crónico; 6) detectar alteraciones subclínicas e insospechadas; 7) definir la intensidad de la lesión, su probable pronóstico y su evolución en la recuperación, si la hubiere, y 8) evaluar los efectos de agentes terapéuticos o tóxicos (Leon-S y Torres, 2001).

PRINCIPIOS BÁSICOS

NEUROCONDUCCIÓN

Los estudios de neuroconducción, sensitivos o motores, se obtienen por estimulación ortodrómica o antidrómica, dependiendo de la forma como el estímulo viaja en el tejido neural, bien sea en el mismo sentido o en sentido contrario a como se considera que fluye la información en el sistema nervioso (Kimura, 2001). Esta estimulación genera el potencial de acción y se registra, usualmente, en un lugar distante al sitio de estimulación; esto permite evaluar las fibras nerviosas mielinizadas y conocer si la lesión es focal o difusa (Kimura, 2001; Oh, 2003). Dentro de los diferentes métodos de neurolaboratorio existentes a la fecha se efectúan, en la práctica clínica, los estudios de conducción motora y sensitiva.

Estudios de conducción motora

La estimulación, principalmente eléctrica, de un nervio motor se efectúa en dos o más puntos de dicho nervio, excepto en el estudio de latencias distales. Esta estimulación debe ser de una intensidad suficiente como para excitar todas las fibras que cada uno de los nervios posee, dado que ellas varían en diámetro y velocidad de conducción (Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005). La respuesta muscular, respuesta M o PAMCO se capta, usualmente, con electrodos de superficie, aunque en casos excepcionales se usan electrodos de aguja, en el músculo que el nervio estimulado inerva (figura 25-1). Este PAMCO posee las siguientes características.

Fases

Es el número de veces que el PAMCO cruza la línea base; puede ser bifásico o trifásico, inicia con una deflexión hacia arriba de la línea de base llamada, en estos casos, negativa. Y se dice en estos casos, porque el concepto de negativo o positivo de la deflexión de las respuestas neurales puede variar de acuerdo al estudio que se realice (Hallett, 2006).

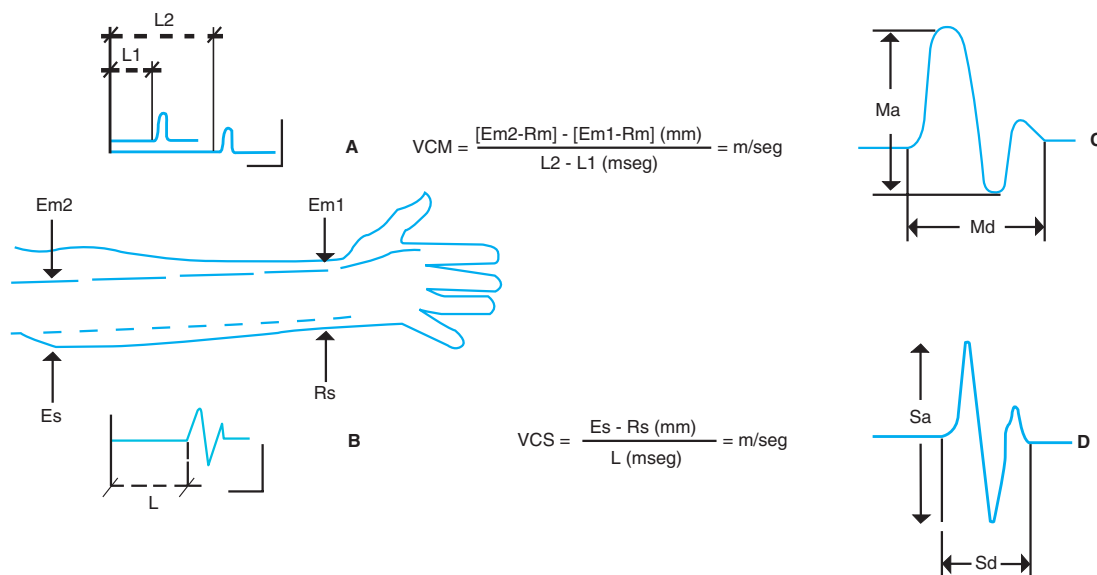


Figura 25-1. Estudios de conducción motora, línea a trazos largos (A) y sensitiva, línea a trazos cortos (B). Em1: sitio de estimulación motora distal; Em2: sitio de estimulación motora proximal; Rm: sitio muscular de registro del potencial evocado motor compuesto; Es: sitio de estimulación sensitiva; Rs: sitio del nervio periférico donde se registra el potencial de acción nervioso sensitivo. Diagramación esquemática de las latencias L, L1 y L2, obtenidas por estimulación en Es, Em1 y Em2, cuyos valores se usan para calcular la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora, respectivamente. Ma y Md: amplitud y duración del potencial evocado motor (C); Sa y Sd: amplitud y duración del potencial de acción nervioso sensitivo (D).

Latencia

Es el tiempo, en milisegundos, que emplea el impulso nervioso desde el momento en que se aplica, recorre el nervio correspondiente de manera longitudinal, atraviesa la unión neuromuscular, las fibras musculares e inicia la respuesta muscular. Indica el estado de la mielina que envuelve los diferentes haces nerviosos.

Amplitud

Es el tamaño de la respuesta; se mide, en milivoltios, desde la línea de base al pico del potencial o del pico positivo al pico negativo de la onda y depende del número de fibras estimuladas bajo el electrodo de registro (Lance *et al.*, 2000). La distancia que existe entre la línea de base y el pico más alto del PAMCO representa el número total de axones despolarizados y las fibras musculares inervadas por éste; la integridad del músculo sobre el cual se realiza el registro afecta directamente este parámetro.

Duración

Es el tiempo que el PAMCO gasta en iniciar y retornar a la línea de base; depende de la estimulación axonal sincrónica y del estado de la mielina.

Velocidad de conducción

Es la velocidad que poseen las fibras nerviosas de conducción más rápidas; resulta de dividir la distancia sobre la cual el potencial de acción viaja, por el tiempo que dicho estímulo requiere para cubrir esta distancia; las unidades se dan en m/seg.

Estudios de neuroconducción sensitiva

El potencial de acción nervioso sensitivo (PANES) se obtiene por estimulación de un nervio sensitivo, con registro de la respuesta sobre el mismo nervio (Kimura, 2001) (figura 25-1). Sus fundamentos son muy similares a los de la neuroconducción motora, con algunas pequeñas diferencias (Leon-S y Torres, 2001; Pinto, 2006). La morfología es trifásica; la latencia se puede medir al inicio del potencial o al pico del mismo; la amplitud es menor que la motora y se mide en microvoltios. Debido a que, la dispersión del impulso nervioso entre fibras sensitivas rápidas y lentas es el doble de las motoras, se genera una asincronía en la llegada del impulso nervioso al electrodo de registro siendo necesario promediar las respuestas para apreciar claramente el PANES (Lance *et al.*, 2000; Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Pinto, 2006).

ELECTROMIOGRAFÍA (EMG)

El potencial de unidad motora (PUMO) es la suma de la actividad eléctrica de las fibras musculares que pertenecen a dicha unidad, tiene un área de 4 a 6 mm² y una distribución aleatoria de las diferentes clases de fibras musculares. Los electrodos de aguja, monopolares o concéntricos, registran menos de 2 mm² y se asume que el análisis de los PUMO se hace en, por lo menos, 10 unidades motoras que descargan con la contracción muscular (Kimura, 2001; Oh, 2003). La EMG convencional se analiza, usualmente, así:

Actividad espontánea

El individuo debe estar completamente relajado y con el músculo a examinar colocado en una posición que facilite el estudio. En condiciones normales, se observa una línea isoelectrica modificada, de manera mínima, por pequeñas descargas eléctricas producidas al mover o reinsertar la aguja dentro del músculo (Kimura, 2001; Pinto, 2006).

Actividad de inserción

Cada vez que la aguja se introduce dentro de la fibra muscular, genera una actividad que persiste por un breve periodo, después de que la aguja se deja de mover. Estos potenciales de acción son de corta duración, entre 75 a 100 mseg, y se producen por la despolarización mecánica de las fibras musculares que entran en contacto con la aguja. En ocasiones, la punta de la aguja cae sobre la placa terminal de un nervio y produce descargas de paquetes de acetilcolina, que despolarizan las terminales posinápticas; estas últimas respuestas son monofásicas, no se propagan, son de polaridad negativa, de alta frecuencia y se denominan "potenciales de placa terminal" (Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005).

Contracción voluntaria

Cuando el electrodo de la aguja está dentro del músculo, se le pide al individuo que realice una contracción muscular leve. Esto activa unidades motoras de bajo umbral que son, las más pequeñas, denominadas tipo 1. Al aumentar la contracción, se reclutan unidades motoras que descargan más rápido con adición de nuevas unidades motoras. Aunque los parámetros del PUMO (véase más adelante) se estudian mejor con la EMG cuantitativa, hay que examinar con detalle los siguientes aspectos en la EMG convencional (Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005):

Amplitud

Es la parte de la onda medida entre el pico más positivo y el más negativo, y puede variar entre músculos normales (Lance y Trojaborg, 2000; Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Pinto, 2006); depende del número de fibras musculares situadas hasta 500 μm del sitio de registro, del diámetro que éstas poseen y de la sincronía de su descarga.

Duración

Es el tiempo que hay entre el inicio del PUMO y su retorno a la línea de base y representa la despolarización de las fibras musculares que conforman la unidad sensoriomotora. Normalmente varía desde 5 a 15 mseg, de acuerdo a la edad del sujeto (Kimura, 2001; Pinto, 2006).

Fases

Es la cantidad de veces que el PUMO cruza la línea base más 1, o el número de PUMO que tengan más de 100 μV de amplitud; usualmente es bifásico o trifásico (Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005).

Reclutamiento

Sirve para evaluar el patrón de interferencia (o reclutamiento) de unidades motoras y depende del esfuerzo muscular que haga el individuo evaluado, entre otros factores; por esto su aporte al diagnóstico e interpretación final es limitado (Kimura, 2001; Pinto, 2006).

UNIÓN NEUROMUSCULAR

Cualquier estimulación, aplicada sobre un nervio motor, genera una despolarización de la membrana celular que se transmite a lo largo del axón hasta llegar al botón terminal; allí se activan diversos mecanismos bioquímicos mediados principalmente por calcio, con posterior liberación de acetilcolina que atraviesa la hendidura sináptica para ser, luego, captada por receptores específicos posinápticos. Este mensaje neural es siempre unidireccional, de la región presináptica a la posináptica y estos eventos se evalúan con electrodos de superficie, con electrodos de aguja, o ambos, como se explica a continuación.

Estimulación repetitiva

Permite conocer el estado de la transmisión nerviosa a nivel presináptico o posináptico al generar una secuencia de PAMCO; también se conoce con el nombre de prueba de Lambert o de Jolly (figura 25-2). Dado que el PAMCO es la suma de los potenciales de acción que ocurren en numerosas fibras musculares generado por la estimulación nerviosa, se hace imperativo que la estimulación eléctrica suministrada al nervio correspondiente sea alrededor de 10 seg, y hasta 20% superior a la intensidad aplicada para obtener la máxima amplitud del PAMCO (Oh *et al.*, 1992; Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Zivkovic y Shipe, 2005). Este potencial de acción se mide desde el pico máximo negativo al máximo positivo o su área. La estimulación a 5 Hz o menos evalúa el estado posináptico y a 10 Hz o más el presináptico de la unión neuromuscular esquelética (UNEME). En el individuo sano, al estimular un nervio a baja frecuencia se puede encontrar una disminución de la amplitud o área que no supera 8% en el cuarto o quinto PAMCO; cuando se estimula a una frecuencia de 10 Hz o más, la amplitud de los primeros PAMCO puede aumentar con una, casi simultánea, disminución de la duración del mismo, manteniendo así el área bajo la curva en términos constantes, fenómeno llamado seudofacilitación (Katirji y Kaminski, 2002). Sin embargo, hallazgos normales no excluyen una posible patología de la UNEME.

Electromiografía de fibra única (Krivickas, 2005)

La actividad de una sola fibra muscular se puede estudiar con un electrodo cuya superficie de registro es muy pequeña, y posee una cánula de acero de 0.5 a 0.6 mm de diámetro, que hace las veces de electrodo de referencia, con filamentos de platino en su interior de 25 μm de diámetro. El área de registro es de 270 μm , está ubicada

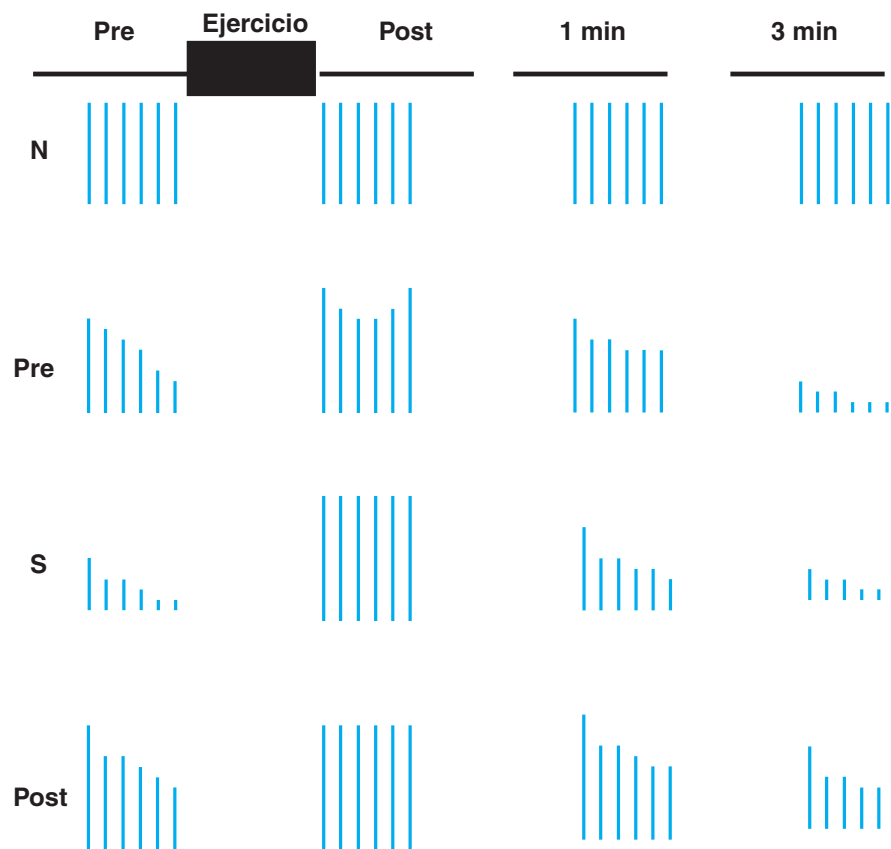


Figura 25-2. Representación esquemática de estudios hechos con estimulación repetitiva nerviosa para evaluar la unión neuromuscular en individuos normales (N) y pacientes con alteraciones presinápticas (Pre); sinápticas (S) o posinápticas (Pos), obtenidas antes, inmediatamente después, 1 y 3 min después de realizar una contracción isométrica muscular.

de manera lateral a unos 3 a 5 mm de distancia de la punta de la aguja, hacia el lado opuesto al bisel. Esto permite estudiar de manera detallada el potencial de acción y minimiza el registro de fibras que se dañan al momento de insertar la aguja (figura 25-3). Este electrodo de fibra única permite estudiar potenciales de acción generados a menos de 300 μm del sitio de registro, los cuales duran 1 mseg y son bifásicos; su amplitud depende del diámetro de la fibra muscular y está entre 1 y 7 mV; en ocasiones alcanza hasta 20 mV (Tanhehco, 2003; Sandres y Stalberg, 1996; Chiou-Tan, 2003).

El intervalo entre potenciales de acción es la diferencia en el tiempo de conducción de dos fibras musculares diferentes que pertenecen a una misma unidad motora. *Jitter* es la variación de dos potenciales de acción, generados por una fibra muscular; depende del tiempo que demore la conducción del impulso nervioso, del estado de la transmisión neuromuscular y del estado de la fibra muscular (Tanhehco, 2003; Sandres y Stalberg, 1996; Chiou-Tan, 2003). Cualquier músculo se puede examinar pero, para efectos prácticos, se utiliza el músculo extensor común de los dedos y el músculo frontal. Los estudios de

electromiografía de fibra única (EMG-FU) se pueden realizar con activación eléctrica o muscular voluntaria.

RESPUESTAS TARDÍAS

Los estudios convencionales de neuroconducción evalúan de manera adecuada segmentos distales de un nervio y muy limitada a nivel proximal. Por esto, es necesario emplear técnicas que permitan estudiar estas porciones proximales de los nervios dentro de los que se incluyen, en la práctica clínica, el reflejo H, la onda F y los potenciales evocados (figura 25-4). La forma como se evalúan los pares craneales se ha hecho en extenso en un trabajo publicado de manera reciente (Leon-Sarmiento *et al.*, 2006).

Reflejo H

Este reflejo, descrito por Hoffmann en 1918, se obtiene al estimular los nervios de la mano, el brazo, la pierna, el pie y la cara, desde el momento del nacimiento (Cerrato

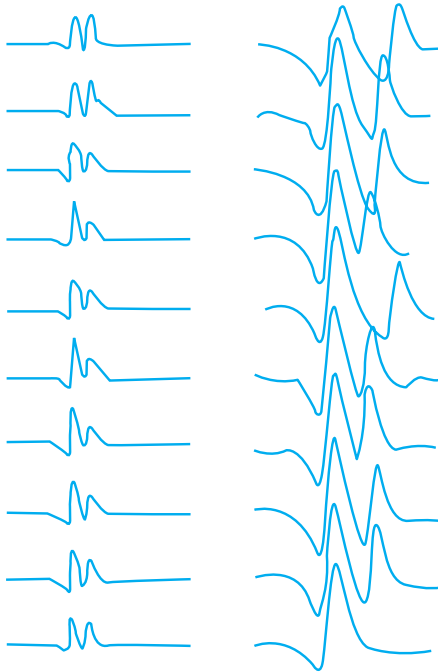


Figura 25-3. Electromiografía de fibra única hecha en un músculo normal (columna izquierda) y en un paciente con miastenia grave (columna derecha). Nótese el incremento del *jitter* y la ausencia del potencial de acción en uno de los trazados obtenidos del paciente.

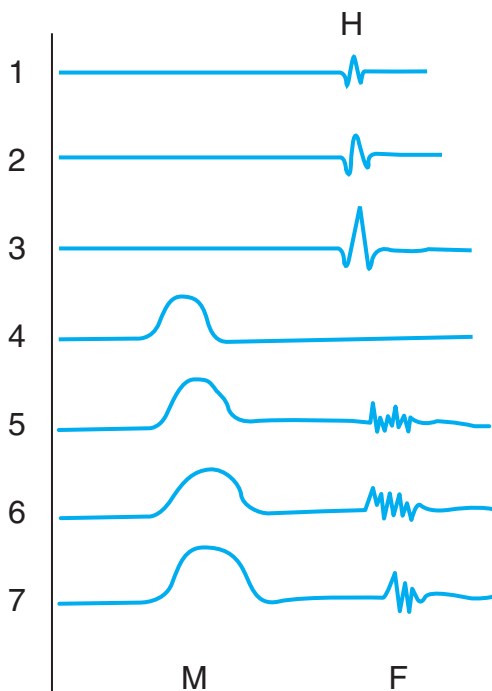


Figura 25-4. La onda H aparece a baja estimulación (trazos 1 a 3), desaparece de manera simultánea con la aparición de la onda M (trazo 4) y si el nervio periférico se estimula de manera supramáxima aparece la onda F (trazos 5 a 7).

et al., 2005). Para efectos prácticos, se evalúa usualmente en los músculos gastronecmio y flexor común de los dedos y se puede obtener de manera simple o pareada.

En la forma simple, el reflejo H se obtiene por estimulación eléctrica sencilla, submáxima y de larga duración de las fibras aferentes de un nervio mixto, usualmente del tibial posterior en la fosa poplítea (cuadro 25-1). Dicho estímulo ingresa por las raíces dorsales y se conecta, monosinápticamente o disinápticamente, con la motoneurona α del asta anterior del cordón espinal. La respuesta refleja se registra en el músculo homónimo, con electrodos de superficie (Crayton y King, 1981). Este reflejo se modula por circuitos intraespinales y extraespinales, similares a los involucrados en la generación del reflejo miotático (Hoehler y Buerger, 1981).

A medida que la intensidad del estímulo eléctrico aumenta, la amplitud del reflejo H disminuye y, de manera eventual, es reemplazado por la onda F (véase más adelante). La amplitud y latencia del reflejo H permanecen constantes, aun cuando se apliquen estímulos repetitivos, debido a que siempre se activa el mismo grupo de interneuronas (Leon-S y Dimitrijevic, 1997). Asimismo, el reflejo obtenido por estimulación simple e incremental, evalúa la relación entre éste y la respuesta directa o M y es una medida de la actividad de las motoneuronas γ (Leon-S y Dimitrijevic, 1997; Cisi y Kohn, 2007). La estimulación pareada involucra elementos neurales más complejos, sirviendo esta técnica para evaluar, de una manera más precisa, posibles alteraciones presinápticas o posinápticas involucradas en diversos trastornos del movimiento (Leon-S y Dimitrijevic, 1997; Cisi y Kohn, 2007).

Onda F

Magladery y McDougal en 1950 reportaron el hallazgo de la onda F (F de *foot*, por ser en los músculos intrínsecos del pie donde se registró inicialmente esta onda), siendo aún motivo de debate su orígenes, integración y expresión neural. La onda F ocurre después de la aparición de la respuesta directa o M (Mesrati y Vecchierini, 2004) y se obtiene por estimulación eléctrica supramáxima de un nervio motor; sirve para evaluar la conducción nerviosa motora proximal y distal, dado que activa de manera antidrómica las células del asta anterior de la médula espinal. Su morfología y latencia son inconstantes debido a la variabilidad en la descarga de interneuronas y motoneuronas estimuladas (Weber, 1998) (figura 25-4).

Existen diferentes formas de medir la onda F (cuadro 25-2). Las más utilizadas en la práctica clínica son la latencia mínima, la latencia media, la velocidad de con-

Cuadro 25-1. Comparación del reflejo H y la onda F

	H	F
Umbral	Menor al motor	Mayor al motor
Velocidad	Aferente > eferente	Aferente = eferente
Amplitud	10 a 30 mV	50 a 300 μ V
Latencia	Constante	Variable

Cuadro 25-2. Diferentes formas de analizar la respuesta F

Duración
Amplitud
Persistencia
Cronodispersión
Taqueodispersión
Repetición de la onda F
Latencia central, mínima y promedio
Velocidad convencional y proximal de conducción
Radio de latencias F y M y modificado de latencias F y M
Radio del porcentaje de amplitud F/M y radio de velocidad de conducción M/F

ducción proximal comparada con la distal, la persistencia y el radio del porcentaje de amplitud F/M (Weber, 1998; Mesrati y Vecchierini, 2004).

ASPECTOS CLÍNICOS

NEUROCONDUCCIÓN

Los estudios de neuroconducción detectan anomalías estructurales de la unidad sensoriomotora, que se reflejan como disminución de la amplitud, aumento de la duración, prolongación de la latencia, disminución de la velocidad de conducción, o ambas (figura 25-5).

En patologías desmielinizantes, se encuentra disminución de la amplitud por alteración en la eficacia que poseen los axones para transmitir el impulso nervioso, en la cantidad de fibras musculares que se contraen con dicho impulso, o por ambas razones (Lance y Trojaborg, 2000; Pinto, 2006). La duración del PAMCO se aumenta con, pérdida de la morfología clásica de campana que éste posee, tornándose a veces de forma aserrada, hecho denominado dispersión temporal; esto se debe al arribo de-

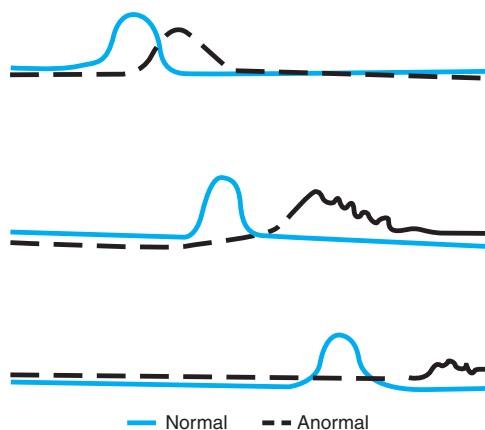


Figura 25-5. Comparación de estudios de neuroconducción motora obtenida en un nervio normal (línea continua) y otro con patología desmielinizante (línea a trazos).

sincronizado del estímulo nervioso al sitio de registro (Lance y Trojaborg, 2000; Pinto, 2006). Las latencias del nervio evaluado se prolongan y la velocidad de conducción se disminuye (Lance y Trojaborg, 2000; Pinto, 2006).

Cuando el axón es el afectado, la velocidad de conducción se altera, en menos de 50% de los valores normales (Lance y Trojaborg, 2000); la pérdida de fibras musculares también modifica uno o más de los anteriores parámetros, lo cual hay que tener en cuenta al momento de emitir las diferentes posibilidades diagnósticas (Lance y Trojaborg, 2000; Pinto, 2006).

La evaluación de fibras sensitivas ayuda a clasificar el proceso patológico, con implicaciones importantes en el pronóstico y tratamiento de lesiones a nivel proximal (Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Pinto, 2006). Cuando se registra el PANES la lesión es preganglionar; el pronóstico peor y dificulta el tratamiento dado que dicha lesión se localiza en sitios inaccesibles; si, por el contrario, no se registra el PANES la lesión es posganglionar y, paradójicamente, es de mejor pronóstico, pues indica que la lesión está en sitios más accesibles (Kimura, 2001; Oh, 2003; Pinto, 2006).

ELECTROMIOGRAFÍA

Actividad espontánea

En patologías neuromusculares esqueléticas, la fibrilación es un hallazgo frecuente. Ésta se produce por la descarga de una fibra muscular única, su duración es de 0.1 msec, su amplitud de 50 a 100 μ V y su frecuencia es rítmica de 2 a 20 Hz. Las fibrilaciones no se observan al examen clínico y no son características de ninguna enfermedad, pero se encuentran en diversas patologías donde la membrana celular muscular está hiperirritable e involucra degeneración, hipopotasemia o hiperpotasemia, traumatismo, inflamación o miopatías, entre otros. Otro dato son las ondas positivas agudas que tienen una duración, aproximada, de 5 msec y amplitud de 100 μ V y se considera que tienen el mismo origen de las fibrilaciones; el cambio de forma se debe a que la onda positiva se registra justo donde termina la punta de la aguja o por artefactos técnicos. En este mismo sentido están las fasciculaciones, las cuales son descargas espontáneas e involuntarias de la unidad motora o de alguna porción de ella. Son arrítmicas, su duración y amplitud son mayores a la de las fibrilaciones, se pueden observar al estudio clínico y son de origen neurogénico. En ocasiones, se encuentran fasciculaciones en individuos normales denominadas benignas que se producen por fatiga, usualmente del músculo gastrocnemio o del orbicular de los ojos; de manera curiosa, estas fasciculaciones se han detectado con mayor frecuencia en estudiantes de ciencias de la salud (Aminoff, 1999; Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Lance y Trojaborg, 2002) (figura 25-6).

Actividad de inserción

Puede estar aumentada en la polimiositis o dermatomiositis y en algunas patologías se puede encontrar: a) des-

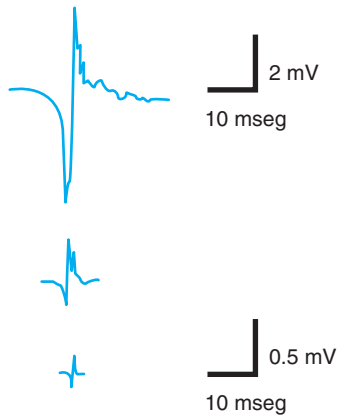


Figura 25-6. Patrones característicos de los potenciales de acción obtenidos con electromiografía de aguja en neuropatías (trazo superior), individuos normales (trazo medio) y miopatías (trazo inferior).

cargas repetitivas complejas por lesiones de la membrana muscular posdesnervación; b) descargas miotónicas como ocurre en la distrofia miotónica que, se dice, producen un sonido similar al de las alarmas de los carros de bomberos (sin embargo, uno de los autores [JK] dice no haber encontrado tal asociación de sonidos a pesar de la experiencia que él posee... en sirenas de bomberos) o c) mioquimias detectables por descargas musculares anormales secundarias a radioterapia, mielopatía, síndrome de Guillain-Barré o en intoxicaciones por oro, entre otros (Aminoff, 1999). Esta actividad puede estar disminuida en casos donde la necrosis, fibrosis o edema reemplaza la fibra muscular como sucede en la atrofia muscular. De otro lado, si el PUMO tiene cinco o más fases se considera polifásico; esto ocurre por la desincronización en la transmisión del impulso nervioso que llega al electrodo de registro o por reinervación.

Contracción voluntaria

En enfermedades de neurona motora, radiculopatías o neuropatías el reclutamiento motoneuronal es limitado, a pesar del esfuerzo que haga el individuo por contraer el músculo. Para mantener la fuerza de la contracción, las motoneuronas sobrevivientes descargan de manera inapropiada, a alta frecuencia, para tratar de compensar la pérdida de fuerza. En las miopatías se aprecia lo opuesto; es decir, el reclutamiento motoneuronal está aumentado, aun cuando la contracción muscular sea mínima.

PATRONES ELECTRONEUROMIOGRÁFICOS

Son muchos y muy variados los diferentes patrones que se podrían describir dada la cantidad de problemas neu-

rológicos típicos y atípicos conocidos a la fecha; se enfatizará aquí los más comunes que cubren la mayor parte de las lesiones que se aprecian en la práctica clínica.

RADICULOPATÍA

La velocidad de conducción sensitiva y motora puede ser normal (Fisher, 2002). Se puede encontrar disminución transitoria del PAMCO, al estimular de forma repetitiva un nervio periférico de miembro superior, semejante al descrito en trastornos de la UNEME, en radiculopatías a nivel de C5-C6 (Gilchrist y Sanders, 1989). El valor de los potenciales evocados somatosensoriales como método diagnóstico de estas patologías es controversial, aunque la estimulación dermatómica tiene una sensibilidad de hasta 93% (Snowden *et al.*, 1992). La EMG convencional muestra una actividad espontánea alterada, que debe analizarse en contexto con las manifestaciones clínicas presentes (Fisher, 2002). El reflejo H debe obtenerse siempre de manera bilateral; una asimetría de más de 1.5 msec entre las latencias de las extremidades inferiores o 1.2 msec entre las superiores, es indicativa de lesión radicular (Fisher, 2002).

NEUROPATÍA

En neuropatías de predominio axonal, usualmente la latencia distal y la velocidad de conducción son normales o limitrofes, sin bloqueos de conducción o dispersión temporal. Si la neuropatía es desmielinizante, la latencia distal está prolongada, la velocidad de conducción está disminuida y la amplitud está reducida de leve a severa. La caída de más de 50% de la amplitud del PAMCO entre dos puntos de estimulación nerviosa es signo de bloqueo de conducción y patognómico de neuropatía desmielinizante; en ocasiones puede haber dispersión temporal (Lance y Trojaborg, 2000). Los nervios sensitivos pueden tener latencias prolongadas, disminución de la velocidad de conducción, dispersión temporal detectable por técnicas especiales y, si la lesión es muy severa, el PANES puede estar ausente. El EMG puede presentar fibrilaciones, ondas positivas agudas y ondas polifásicas (figura 25-7) que, dependiendo de la duración del proceso neuropático, pueden ser ondas de larga duración con disminución en el reclutamiento a la contracción máxima (Kimura, 2001; Pinto, 2006).

De manera más específica, las neuropatías focales que resultan por compresión en el sitio del entrapamiento sobre las estructuras anatómicas vecinas o por lesión traumática *per se*, usualmente pasan por neuropraxia o desmielinización segmentaria, pueden continuar con el compromiso axonal generando axonotmnesis, cuya lesión puede revertir; en caso de que el evento nocivo persista se presentará la neurotmnesis con sección completa del axón y su correspondiente mielina (Leon-S, 1993; Kimura, 2001). Las neuropatías focales más comunes son la compresión del nervio mediano (síndrome del túnel del carpo), el nervio cubital en el codo (síndrome

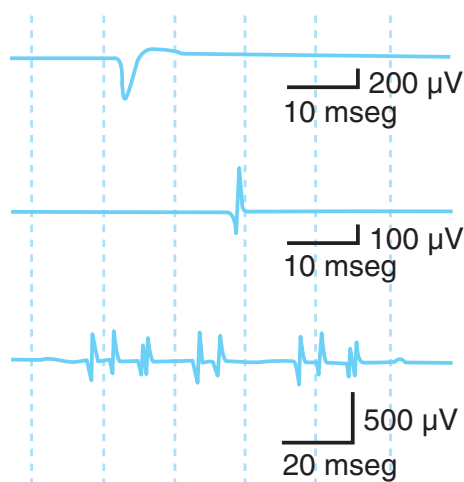


Figura 25-7. Representación esquemática de ondas agudas positivas y fibrilaciones obtenidas por medio de electromiografía de aguja.

cubital o canal de Guyon), el nervio peroneal en la cabeza del peroné (síndrome peroneal, con o sin pie caído) o el nervio tibial en el tarso (síndrome del túnel del tarso). La neuroconducción muestra diferencias entre las respuestas obtenidas a nivel proximal comparadas con las obtenidas a nivel distal (Lance y Trojaborg, 2000).

Por otro lado, las neuropatías difusas incluyen mononeuropatías simples o múltiples, polineuropatías y polirradiculoneuropatías y su pronóstico depende del compromiso de un nervio aislado, de diferentes nervios que hacen parte de uno o varios troncos nerviosos o de múltiples nervios pertenecientes a diferentes troncos nerviosos. Como prototipo de estas alteraciones están la parálisis facial, la neuropatía producida por vasculitis, la neuropatía multifocal motora y el síndrome de Guillain-Barré, respectivamente (Leon-S *et al.*, 1998; Pradilla *et al.*, 1999; Leon-S, 2002). Los estudios de neuroconducción presentan anomalías muy similares con la estimulación eléctrica aplicada a nivel proximal y distal del trayecto nervioso, e indican si la lesión es de predominio desmielinizante, axonal o mixto. El EMG puede presentar toda una gama de alteraciones dependiendo de la cronicidad del proceso e incluye fibrilaciones, ondas positivas agudas, unidades motoras polifásicas y en ocasiones gigantes, con reclutamiento de unidades motoras que disminuyen cada vez más, conforme avanza la patología subyacente (Leon-S, 1993; Kimura, 2001; Oh, 2003; Aminoff, 2005; Lance y Trojaborg, 2000). En ocasiones, una alteración de la onda F puede ser el primer y tal vez el único parámetro que se altera en polineuropatías o plexopatías (Nobrega *et al.*, 2004; Kocer *et al.*, 2005; Kimura, 2006).

Otro grupo de patologías de interés clínico son las neuronopatías, cuyos datos de neuroconducción son normales y los del EMG son similares a los observados en el patrón neuropático; sin embargo, son notorias, en este caso, la presencia de unidades motoras gigantes y fascicu-

laciones. En esta categoría se incluyen todas aquellas alteraciones que afectan las motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal como la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de motoneurona, la polio y el síndrome pospolio, entre otros (Leon-Sarmiento *et al.*, 2005).

SINAPTICOPATÍA

Los estímulos eléctricos aislados, únicos o sencillos, aplicados a un nervio periférico motor producen un PAMCO normal con respuestas dobles o repetitivas en síndromes miasténicos, debido a la presencia de un canal lento, deficiencia de acetil colinesterasa de tipo congénito, y tóxicos como los organofosforados, carbamatos o anticolinesterásicos como la piridostigmina (Pradilla *et al.*, 1983; Park *et al.*, 1993; Leon-S, 1993; Pradilla *et al.*, 1995; Leon-S *et al.*, 1996a; 1996b; Leon-S y Cotes, 2001; Newson-Davis, 2007). Estas respuestas anormales desaparecen con estimulación eléctrica repetitiva, aplicada sobre dicho nervio motor o contracción máxima de los músculos a examinar. Se deben realizar estos estudios con el o los músculos del paciente en reposo y en momentos en que los inhibidores de la acetilcolinesterasa que éste esté recibiendo presenten efectos mínimos o nulos (figura 25-2).

La estimulación repetitiva a baja frecuencia, o menor a 5 Hertz, de un nervio periférico motor produce una disminución de la amplitud, área del tercero, cuarto, o quinto potencial de acción, o ambos, comparado con el primer PAMCO en alteraciones posinápticas como la miastenia grave (Kimura, 2001; Pinto, 2006). Si el músculo a evaluar se ejercita por 10 a 15 seg el decremento cambia a facilitación posactivación; pero, si éste se ejercita por 1 min el decremento será más pronunciado de los 3 a 4 min posejercicio (Aminoff, 1999; Gonzalez-Hidalgo, 2005); la estimulación repetitiva a alta frecuencia también puede reproducir algunos de estos datos, aunque es un método de evaluación más doloroso (cuadro 25-3). Como apoyo diagnóstico se puede utilizar la aplicación endovenosa de cloruro de edrofonio (Tensilon), el cual revierte de manera transitoria los trastornos miasténicos, aunque debe tenerse en cuenta que una prueba de edrofonio positiva no es indicativa de miastenia grave (Oh y Cho, 1990).

A nivel presináptico, existe una patología ampliamente estudiada, denominada síndrome de Eaton-

Cuadro 25-3. Modificaciones del PAMCO en alteraciones presinápticas o posinápticas

	PRE	POST
PAMCO basal	N	D
PAMCO posejercicio	N	A
ER-BF	D	N-D
ER-AF	N-D	A

ER, estimulación repetitiva; BF, baja frecuencia; AF, alta frecuencia; N, normal; D, disminuido; A, aumentado.

Lambert; éste se acompaña de anticuerpos contra los canales de calcio, y se presenta usual, pero no únicamente, en pacientes con cáncer de pulmón (Evoli, 2006). Una de las características neurológicas funcionales de este síndrome es modificar la arreflexia clínica y neurofisiológica luego de, aproximadamente, 30 seg de ejercicio (Evoli, 2006). Se observa disminución del área, amplitud del PAMCO, o ambos, luego de la aplicación de un estímulo eléctrico simple a un nervio motor; con aumento de la amplitud y área del PAMCO luego de ejercicio y posterior a la estimulación eléctrica a frecuencias superiores a 10 Hz (Oh, 1989; Petty, 2007).

Por otro lado, los datos patológicos de la EMG-FU se demuestran cuando hay bloqueo del potencial de acción, es decir cuando éste desaparece, algo que se aprecia en trastornos como la miastenia grave, reinervación, enfermedades de la motoneurona o diversas clases de polineuropatías incluyendo el síndrome de Guillain-Barré (Lateva *et al.*, 2003). También, estos estudios son anormales y prolongados cuando el *jitter* obtenido por esfuerzo muscular voluntario excede de 80 μ seg, o el que se obtiene por estimulación axonal es mayor a 60 μ seg; cuando hay un aumento del *jitter* en al menos 10% de las UNEME estudiadas o el valor del *jitter* medio está por encima del límite superior normal del músculo evaluado (Sanders y Howard, 1986; Tanhehco, 2003). Si el bloqueo se presenta con activación muscular voluntaria, se pierde uno de los potenciales de acción del par de unidades motoras que se está investigando y si se presenta bajo estimulación eléctrica, se pierde el potencial de acción correspondiente a la unidad motora evaluada (Rivner y Swift, 1993).

El diagnóstico diferencial de estos bloqueos hay que hacerlo con aquellos de origen neurogénico, los cuales no son intermitentes y afectan generalmente a dos, o más, componentes de ese potencial. Por el contrario, el *jitter* puede estar anormal y disminuido en algunas miopatías o por errores técnicos que ocurren en la adquisición de la información. A pesar de su poca especificidad la EMG-FU es muy sensible para detectar disfunciones de la UNEME mucho antes que un trastorno neuromuscular sea clínicamente manifiesto (Aminoff, 1999).

Finalmente, los síndromes miasténicos o cuadros miasteniformes incluyen un gran número de trastornos cuyas manifestaciones clínicas y funcionales, agudas o crónicas, varían de acuerdo a la extensión de la lesión o la causa relacionada con éste, dentro de las que se incluyen fármacos, picaduras y venenos de animales, tóxicos, trastornos autoinmunitarios o genéticos; estos síndromes pueden o no acompañarse de oftalmoplejía, dato considerado patognomónico de cuadros miasténicos y pueden ser presinápticos, sinápticos o posinápticos (Gutmann *et al.*, 1975; Daube, 1983; Rivner y Swift, 1993; Leon-S *et al.*, 1996; Koenigsberger y Pascual, 2002). Entre los síndromes presinápticos se destaca el botulismo que tiene una expresión en el neurolaboratorio similar al síndrome de Eaton-Lambert, expuesto antes, con disminución de la amplitud del PAMCO luego de la aplicación de un estímulo eléctrico simple, en nervios relacionados con los músculos afectados, pero un menor grado de facilitación postetánica que la hallada en

dicho síndrome, sin depresión posactivación (Maselli *et al.*, 1997; Leon-Sarmiento, 2001). Los trastornos miasténicos congénitos muestran decremento en las respuestas obtenidas por la estimulación repetitiva a bajas frecuencias, principalmente en músculos débiles o regiones proximales del cuerpo (Engel, 1994); sin embargo, estos estudios se pueden encontrar normales en estados asintomáticos (Mora *et al.*, 1987). La intoxicación por insecticidas, que incluye organofosforados o carbamatos, produce una inhibición de las colinesterasas principalmente la butirilcolinesterasa que se refleja como decremento del PAMCO a altas frecuencias de estimulación repetitiva (Singh *et al.*, 1998). La EMG convencional muestra, en ocasiones, un patrón miopático (Oosterthuis *et al.*, 1987; Hutchinson *et al.*, 1993) y la EMG-FU es inespecífica (Engel *et al.*, 1993).

MIOPATÍA

Usualmente, el EMG permite identificar miopatías del tipo inflamatorio, como la polimiositis o dermatomiositis, las cuales presentan actividad de inserción aumentada; los PUMO son de corta duración, amplitud reducida y polifasia, con reclutamiento motoneuronal aumentado (figura 25-8). Asimismo, el EMG permite avanzar en el diagnóstico de diferentes alteraciones miotónicas y canalopatías como las parálisis periódicas (Prada y Leon-S, 2001; Scola *et al.*, 2000; Prada y Leon-Sarmiento, 2001; Polsonetti *et al.*, 2002; Leon-Sarmiento, 2003). Especial atención se deberá tener a aquellos pacientes que reciben esteroides, principalmente, en las unidades de cuidado intensivo, dado que podrían desarrollar cuadros de miopatías secundarias a la administración del fármaco que pueden confundirse con polimiositis o similares (Eisen *et al.*, 1983). Los estudios de neuroconducción, usualmente están dentro

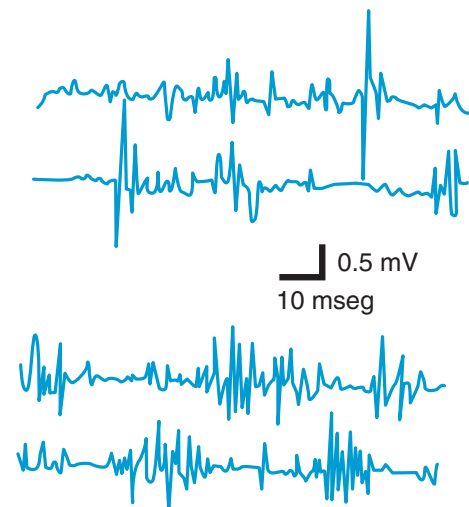


Figura 25-8. Patrón miopático obtenido en reposo (dos trazos superiores) y con leve contracción muscular (dos trazos inferiores) en un paciente con miopatía inflamatoria crónica.

de límites normales; sin embargo, en la miositis de cuerpos de inclusión se encuentra, en ocasiones, un patrón neuropático (Eisen *et al.*, 1983).

COFACTORES

En recién nacidos, la velocidad de conducción es, aproximadamente, 50% del valor del adulto que se alcanza, a más tardar, a los cinco años de edad (Cai y Zhang, 1997) y disminuye a medida que aumenta la senilidad; la duración de los PANES aumenta y la amplitud disminuye, luego del cuarto decenio de la vida (Tuasa *et al.*, 1996). La disminución de la temperatura corporal y el aumento de la presión atmosférica disminuyen la velocidad de conducción (Yuasa *et al.*, 1996). El aumento de temperatura aumenta el bloqueo subclínico de conducción nerviosa y disminuye la dispersión temporal del PAMCO (Tilki *et al.*, 2004). Se puede encontrar actividad espontánea en el EMG hasta cuatro días después de haberse realizado la mielografía o la punción lumbar (Fisher, 2002), o en adultos mayores sanos a nivel paraespinal (Date *et al.*, 1996). Las extradesargas o descargas postpotenciales producidas por las enfermedades de la motoneurona y las agujas sin un bisel adecuado puede simular bloqueos en la EMG-FU (Gonzales-Hidalgo, 2005). La longitud de la extremidad y la estatura del individuo examinado modifican los valores del reflejo H (Cerrato *et al.*, 2005). La edad, la estatura, el sueño y sus trastornos, así como la hiperventilación modifican algunos parámetros de la onda F (Mesrati y Vecchierieni, 2004; Cerrato *et al.*, 2005). La existencia de variaciones anatómicas también se debe considerar para lograr, al final de la evaluación, una correcta interpretación de los estudios realizados.

POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados (PE) son respuestas neurales del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) a diversos estímulos que, a su vez, pueden también ser centrales o periféricos siendo los visuales, auditivos, táctiles y motores los más usados en la práctica clínica (cuadro 25-4). Los PE se obtienen, al promediar, de manera computarizada, múltiples respuestas simples generadas a nivel cortical, subcortical y de la sustancia blanca, quienes determinan la morfología y la latencia, que es el tiempo que toma el estímulo en generar la respuesta, así como su correspondiente amplitud. Aunque todavía es motivo de debate, la orientación de la positividad y negatividad de las respuestas bioelectromagnéticas (Hallett, 2006), las ondas de los PE se nombran por la polaridad y latencia obtenida en individuos normales. Por convención, en este trabajo, la positividad se ubica por debajo de la línea isoelectrónica.

Cuadro 25-4. Diferentes clases de potenciales evocados obtenidos en humanos

Potenciales evocados visuales (PEV)
Destello
Damero
Potenciales evocados auditivos (PEA)
Clic
Tono
Potenciales evocados somatosensoriales (PESS)
Troncular
Dermatómico
Potenciales evocados motores (PEM)
Eléctrico
Magnético

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Aunque las áreas visuales son variables (Stensaa *et al.*, 1974), se acepta que la proyección macular ocular, ocupa la porción posterior de la corteza calcarina. Dado que el sistema visual primario está organizado para enfatizar la detección de bordes y movimiento, un patrón de estimulación reversible con bordes y contrastes es la forma más apropiada de evaluar la vía visual que incluye la retina, el nervio, quiasma y tracto óptico, el cuerpo geniculado medial, las radiaciones ópticas y la corteza estriada.

Las señales visuales que ingresan por el campo temporal de cada ojo se cruzan en el quiasma óptico y van al lóbulo occipital contralateral; esto origina un vector que es la respuesta evocada. Los PEV generados por damero se derivan, casi exclusivamente, de la región calcarina y la red de vectores que dan origen a la onda evocada provienen de áreas maculares y paramaculares. Cuando se estimula el campo visual completo, los vectores generados en los dos hemisferios cerebrales se suman y producen un PEV promediado, en la línea media occipital (Noachtar *et al.*, 1993).

PRINCIPIOS

Inicialmente, se realizaron estudios con destellos de luz, lentes (*goggles*) o estroboscopio, que produjeron respuestas muy variables, dado que son el resultado de cambios en la luminosidad, exploran una gran extensión de la retina y aunque detectan un compromiso visual importante, son estudios cualitativos. Posteriormente, se usó el patrón de damero o tablero de ajedrez; éste permite evaluar la visión foveal, siendo el método más usado a la fecha, el cual detecta alteraciones mínimas de la vía visual (Spehlmann, 1988).

PRÁCTICA

Los PEV se obtienen con el individuo sentado cómodamente, frente a un monitor colocado a una distancia de 100 cm, el cual debe estar a una altura tal que, al sentarse, su

mirada quede en línea recta con el centro de éste. Se estimula cada ojo por separado, con el patrón reversible, mientras el ojo contralateral se encuentra ocluido; también se practica de manera binocular. Ante la sospecha de una lesión quiasmática o retroquiasmática se estimula con el campo visual completo o con hemicampos (figura 25-9).

INTERPRETACIÓN

La respuesta que se obtiene es una deflexión por debajo de la línea de base amplia y positiva, precedida y seguida por una onda negativa. La latencia de la respuesta positiva es, aproximadamente, de 100 mseg y se nombra P100 (figura 25-9). La edad, el género y la agudeza visual modifican latencias y amplitudes; esta última varía con trastornos de refracción.

Enfermedades de la vía óptica prequiasmática prolongan la latencia de la onda P100. Si los PEV son normales, la vía visual anterior es también normal; si la agudeza visual está disminuida, es poco probable que la alteración que se registre corresponda a una lesión del nervio óptico. La ausencia de PEV, la prolongación de su latencia en más de 110 mseg para un estímulo con patrón reversible, diferencia mayor de 8 mseg entre los PEV de cada ojo, o ambos, indican anormalidad (figura 25-10). La sensibilidad de este estudio disminuye con lesiones retroquiasmáticas.

APLICACIONES CLÍNICAS

Sus principal uso es en el estudio de patologías desmielinizantes o compresivas a lo largo de la vía visual ubicadas, principalmente, antes del cuerpo geniculado lateral e incluye esclerosis múltiple, neuritis óptica, hipoxia neonatal, enfermedades neurodegenerativas, coma, neurofibromatosis, neuropatías ópticas isquémicas, metabólicas o tóxicas, tumores, traumatismos, diabetes, uremia, sarcoidosis, anemia perniciosa, alcoholismo, lesiones parainfecciosas, ataxias, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neurolúes y ceguera cortical (Chiappa, 1997). También se pueden estudiar lesiones quiasmáticas cercanas a la silla turca como tumores hipofisarios. Son muy

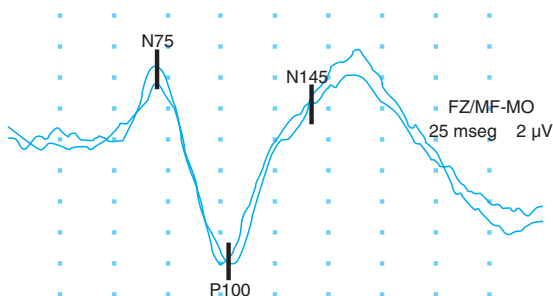


Figura 25-9. Potenciales evocados visuales que muestran la onda P100 con latencia y amplitud normales.

útiles para valorar la vía visual en niños, en quienes se utiliza el destello o lentes con luz de diodos y en pacientes simuladores o con ceguera histérica.

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

Son respuestas bioeléctricas de corta, mediana y larga latencia, generadas a lo largo de la vía auditiva, incluyendo el tallo encefálico y la corteza cerebral auditiva. Los más usados en la práctica clínica son los PEA de **corta latencia** que son respuestas evocadas en los primeros 10 mseg después de aplicarse un sonido agudo de corta duración, en cualquier oído. Estas ondas se numeran del I a VII, de donde las ondas I a V se generan en el tallo encefálico.

PRINCIPIOS

Aunque aún existe discusión acerca del origen de cada onda (Spehlmann, 1988), se asume que la I es extraaxial y retrococlear; se genera en el nervio auditivo con una latencia de ± 1.6 a 2.1 mseg y es similar, aunque de menor amplitud, a la respuesta que se registra en electrococclografía. La onda II se origina en el núcleo coclear y cuerpo trapezoide; tiene una latencia de ± 2.6 mseg. La onda III se origina en el complejo olivar superior/protuberancia y tiene una latencia de ± 3.7 a 4.1 mseg y siempre se debe identificar. La onda IV se origina en el lemnisco lateral, su latencia es de ± 4.6 mseg; en ocasiones se superponen formando un complejo IV a V. La onda V se origina en la porción más rostral del lemnisco lateral o en el colículo inferior y tiene una latencia de hasta 6 mseg. Esta última onda se identifica con estímulos a alta frecuencia (75 a 100 Hz) y baja intensidad, mientras que las otras ondas no. Por esto, se utiliza la onda V para realizar audiometría en niños y pacientes que no colaboran. Las ondas VI y VII muchas veces no se identifican; cuando se observan, se superponen o forman un complejo que se registra entre 7.3 a 9.6 mseg; estas ondas reflejan actividad talámica y de radiaciones auditivas (figura 25-11). El tiempo de conducción central, es el tiempo de que gasta el impulso en atravesar las diferentes estructuras involucradas en los PEA y es la diferencia de latencias entra la onda I a III, III a V y I a V.

PRÁCTICA

El estímulo es un clic o un tono y se realiza con rarefacción; es decir, el pulso produce una deflexión inicial de la membrana del audífono hacia afuera del oído; cuando el estímulo genera una deflexión inicial de la membrana del audífono hacia el tímpano, condensa o comprime el aire en el canal auditivo. Los electrodos se ubican a nivel de las apófisis mastoidea del hueso temporal, para captar las señales eléctricas cerebrales.

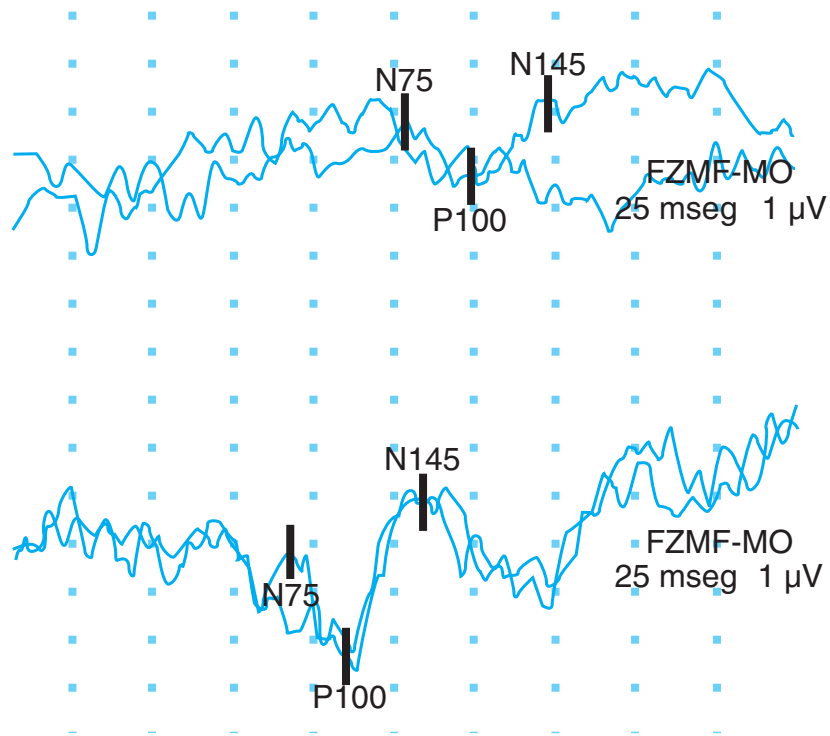


Figura 25-10. Prolongación de la latencia y disminución de la amplitud de P100 (dos trazos superiores) en un paciente con neuritis óptica.

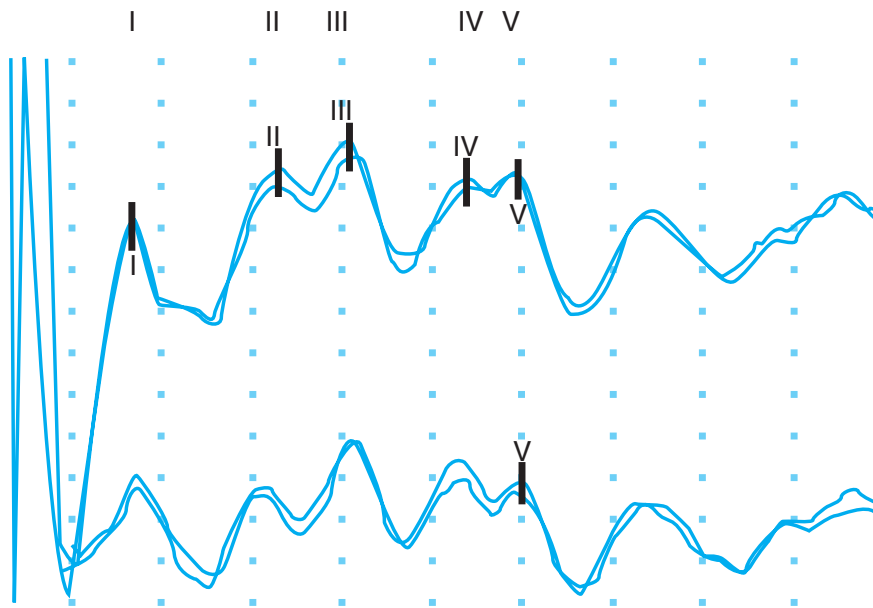


Figura 25-11. Potenciales evocados auditivos normales, con sus respectivas respuestas numeradas de I a V. Horizontal: 1 msec.

INTERPRETACIÓN

Las lesiones auditivas periféricas afectan todas las ondas de los PEA, mientras lesiones más profundas del tallo encefálico, no. La ausencia de la onda II no tiene significado patológico. Las lesiones de la protuberancia afectan primero la onda III ipsilateral a la estimulación. Los PEA se alteran con el sueño normal o inducido y son de gran utilidad para evaluar el tallo encefálico en pacientes en estado de coma.

APLICACIONES CLÍNICAS

La audiometría obtenida por medio de los PEA es un método muy útil para evaluar trastornos de audición e individuos que no colaboran incluyendo recién nacidos, lactantes, pacientes con retraso mental, sordera, autistas y simuladores. Se estimula cada oído por separado, con un clic entre 30 a 70 Hz; con ello se puede saber si la hipoacusia es conductiva, neurosensorial o mixta (figura 25-12).

En la esclerosis múltiple las latencias, picos e interpicos pueden estar normales, pero hay alteración en la relación de amplitudes entre las ondas I y V, con notable disminu-

ción de esta última e intervalo I a V prolongado (figura 25-13). En tumores de fosa posterior varían los interpicos de latencias III y V y I a V; en los neurinomas del acústico se observa prolongación en los intervalos I y II y I a III; en encefalopatías tóxicas, metabólicas, o ambas, se registran PEA normales incluyendo coma por barbitúricos o EEG isoelectrónicos. Algunos agentes anestésicos producen una variación en el intervalo I a V por hipotermia. Un tiempo de conducción prolongado en traumatismo craneoencefálico, posanoxia o hipoxia severa es de pobre pronóstico. En infarto del tallo encefálico, las anomalías serán de acuerdo al sitio lesionado.

La curva de intensidad/latencia de los PEA, es útil en el estudio de niños con riesgo de presentar alteración auditiva, incluyendo prematuros con bajo peso al nacer (menos de 1 500 g), con historia familiar de trastornos auditivos o que presentan anomalías craneofaciales, asfisia, Apgar bajo, infecciones e hiperbilirrubinemias (Picton y Durloux-Smith, 1988). Los PEA se utilizan también para darle seguimiento a la vía auditiva en cirugías del ángulo pontocerebeloso afectado por neurinomas del acústico o meningiomas; descompresión microvascular de nervios craneales; neurectomía vestibular retrolaberíntica y malformación arteriovenosa (Nuwer, 1986).

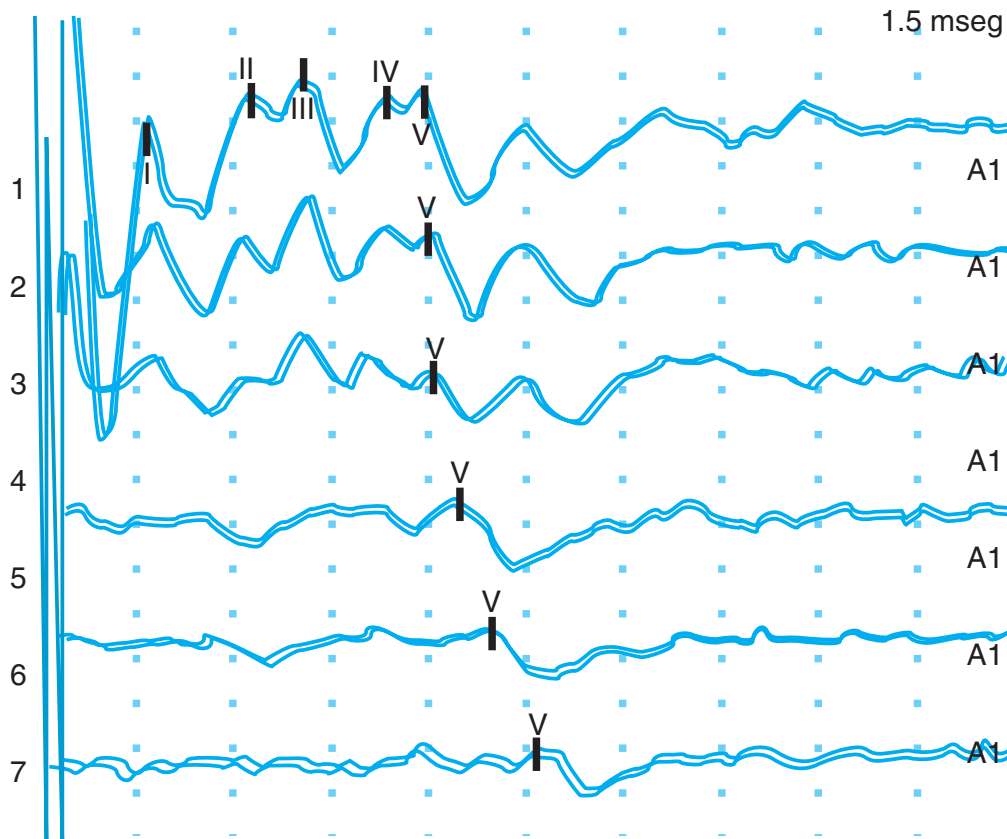


Figura 25-12. Potenciales evocados auditivos pediátricos obtenidos con el fin de registrar el umbral auditivo y la curva de reclutamiento de una onda V.

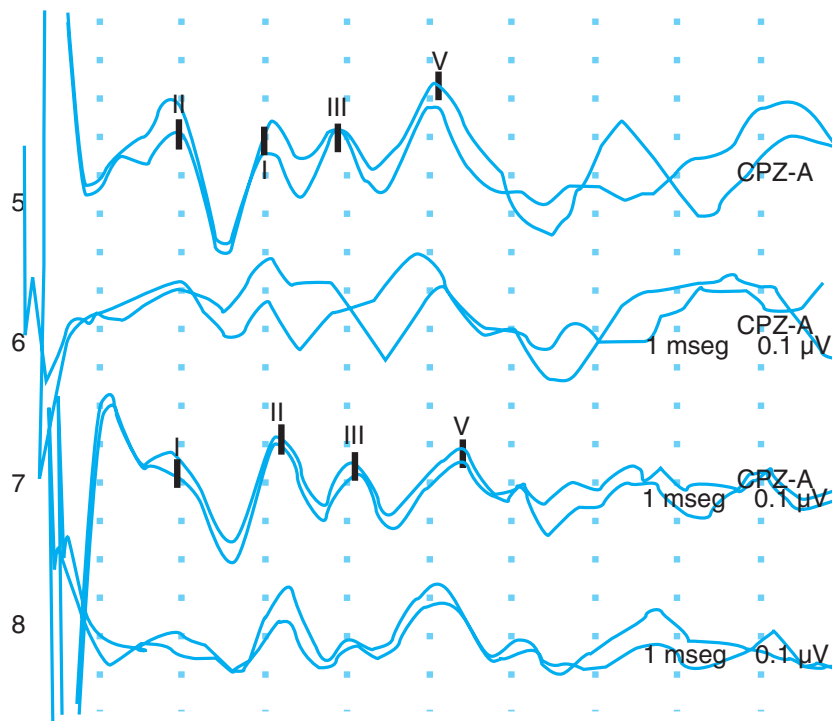


Figura 25-13. Potenciales evocados auditivos en un paciente con esclerosis múltiple. La amplitud de la onda V es muy similar a la onda I.

De otro lado, los PEA de mediana latencia se registran entre los 10 y 50 mseg postestimulación auditiva; se originan en el tálamo y en la corteza auditiva primaria y se pueden registrar durante el sueño. Son muy variables en sujetos normales y se contaminan con artefactos musculares que, en ocasiones, hace difícil su identificación. Los PEA de larga latencia se llaman también "tardíos o lentos", y se generan entre los 50 y 300 mseg después de aplicado el estímulo auditivo. Hay 1 o 2 picos negativos precedidos de un pico positivo cada uno. Reflejan actividad del área primaria auditiva y de las áreas corticales superiores y se alteran con el sueño. La respuesta más estudiada es la P300 relacionada con eventos cognitivos (Knight *et al.*, 1981). El individuo se somete a una serie de estímulos auditivos regulares, entre los que se introduce al azar una señal diferente que se debe contar y detectar; también se obtienen omitiendo, ocasionalmente, un estímulo. Es útil en la depresión, el síndrome de fatiga crónica, los trastornos cognitivos, de aprendizaje, de memoria o demencia (Daffner *et al.*, 2001), entre otras patologías.

POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES

La sumatoria de corriente aplicada a nivel extracelular origina respuestas bioeléctricas generadas por estructuras

neurales ubicadas a lo largo de las vías somatosensoriales, luego de estimular un nervio periférico o craneal y esto se denomina PESS. Por convención, las ondas de los PESS se nombran por la polaridad y latencia típica obtenida en individuos normales.

PRINCIPIOS

Los PESS obtenidos por estimulación de nervios mixtos, como el mediano y el tibial posterior, viajan por fibras mielinizadas gruesas IA, cuyo cuerpo celular está localizado en el ganglio de la raíz dorsal; luego, el estímulo viaja rostralmente en las columnas posteriores de la médula espinal y hacen sinapsis en los núcleos dorsales *gracillis* y *cuneatus* y en la unión cérvico-bulbar. Fibras de segundo orden siguen de manera contralateral al tálamo y de allí a la corteza cerebral sensitiva como fibras de tercer orden. Los PESS obtenidos por dermatomas, llegan a la corteza cerebral siguiendo fibras IIA.

PRÁCTICA

Los electrodos de registro se colocan, a nivel cortical, 2 cm detrás de cada sitio convencional del sistema 10-20 del EEG y se llaman "Cz o Fz". La ubicación del electrodo activo a nivel craneal depende de la representación en el homúnculo del miembro estimulado. Los otros electrodos se colocan de acuerdo a cada caso e incluyen la

región lumbar y cervical. La estimulación se puede hacer con electrodos de aguja o de superficie.

son a nivel cervical y cortical contralateral (Leon *et al.*, 1998) (figura 25-14). Asimismo, se pueden obtener PE de larga latencia por estimulación del nervio mediano, produciendo respuestas corticales denominadas N35 y N70.

PESS DE MIEMBRO SUPERIOR

El nervio mediano se estimula a nivel de la muñeca; si esto no es posible, se estimula el segundo o tercer dedo de la mano. Dicha estimulación genera respuestas que se registran a nivel clavicular, en un sitio llamado el punto de Erb, que es parte del plexo braquial y que dependen de la longitud del brazo estimulado; los otros registros

PESS DE MIEMBRO INFERIOR

Los PESS de miembro inferior se obtienen estimulando nervios mixtos como el tibial posterior, sensitivos puros como el sural o peroneal superficial; por dermatomas

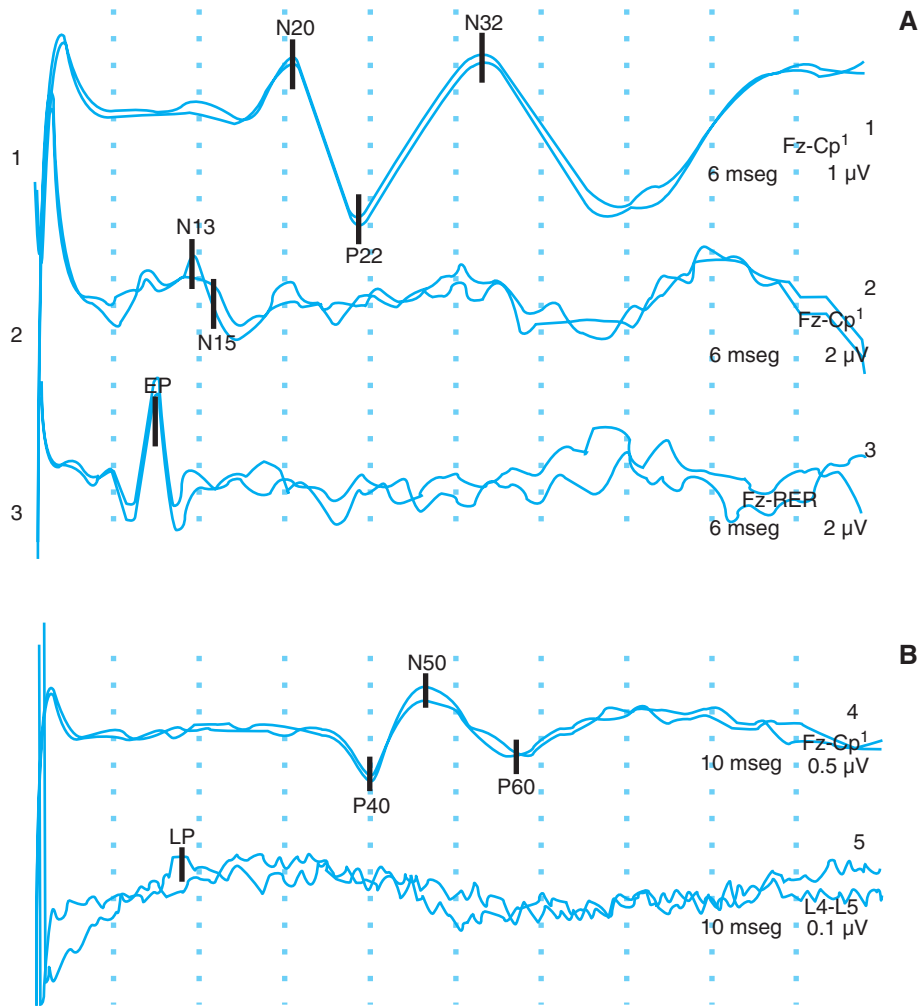


Figura 25-14. Potenciales evocados somatosensoriales normales de nervio mediano (A), que muestran las respuestas a nivel cortical (1), cervical (2) y en el punto de Erb (3); y de nervio tibial posterior (B) con respuestas a nivel cortical (4) y lumbar (5).

como L4, L5 o S1, así como también el nervio pudendo o la mucosa vesical.

La estimulación del nervio tibial posterior evoca una respuesta negativa a nivel poplíteo con una latencia de ± 5 mseg; otra negativa a nivel lumbar L1 a L5 (en ocasiones T12), con una latencia de ± 15 a 24 mseg y otra positiva a nivel cerebral cortical contralateral al sitio estimulado con latencia de ± 35 a 41 mseg (figura 25-14).

INTERPRETACIÓN

A nivel de miembro superior, si la latencia entre la respuesta obtenida en el plexo braquial o punto de Erb y la cervical está prolongada, con o sin alteración en la amplitud, la lesión está proximal en el plexo braquial y por debajo de la parte inferior del bulbo-únion cérico-bulbar. Si la latencia entre el registro cervical P/N13 y el cortical N19 está alterada, con amplitud normal, la lesión se localiza por encima de la región inferior del bulbo y debajo del tálamo. Si el registro cervical P/N13 es normal y hay ausencia del PE contralateral, la lesión está por encima del bulbo y contralateral al lado estimulado; si no se registra el PE del plexo braquial, pero si el cervical y el cortical son normales, se considera un estudio normal.

A nivel de miembros inferiores, si la latencia del PE

lumbar es normal, pero el interpico entre éste y el cortical está prolongado, sugiere un defecto de conducción por encima de la cauda equina y debajo de la corteza cerebral sensitiva. Si el PE lumbar está prolongado y el interpico lumbar-cortical es normal, la lesión es periférica a la cauda equina. Si la latencia del PE lumbar está presente pero prolongada y el interpico lumbar-cortical es anormal, sugiere lesión periférica y central (Gomez y Ferrer, 2005). Si no se registra el PE lumbar pero el cortical es normal, el estudio es normal.

APLICACIONES CLÍNICAS

Cuando los estudios de neuroconducción convencional no se pueden realizar a nivel proximal del SNP, son muy útiles los PESS, esto incluye la meralgia parestésica; lesiones traumáticas de plexos y en el síndrome del opérculo torácico neurogénico. Los PESS por dermatomas son útiles para evaluar radiculopatías, principalmente lumbares. De otro lado, dada la heterogeneidad clínica de la esclerosis múltiple (Leon-S, 1992; Leon-S *et al.*, 1996), los PE a nivel lumbar, cervical, cortical, o ambos, pueden estar alterados y sirven para darle seguimiento al tratamiento (figura 25-15). En la vigilancia intraoperatoria se detectan posibles daños en la médula espinal por cirugía de

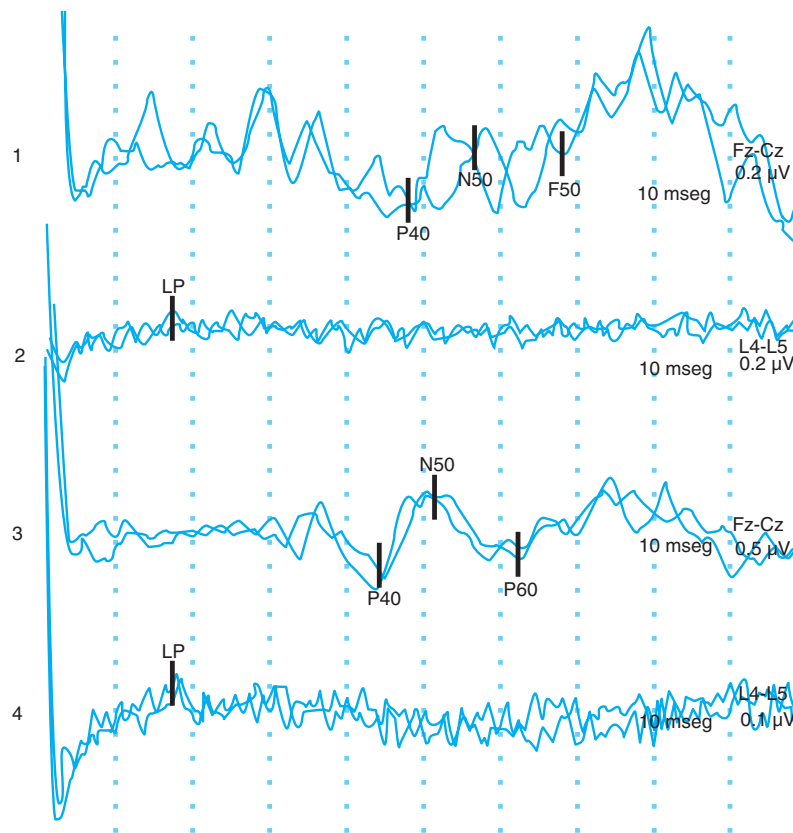


Figura 25-15. Potenciales evocados somatosensoriales de miembro inferior en un paciente con esclerosis múltiple quien presentó placa desmielinizante a nivel de T9. Nótese la prolongación de la latencia y disminución de la amplitud de las respuestas corticales (dos trazos superiores).

corrección de escoliosis o tumores espinales; en corrección de malformaciones vasculares y cuando se realizan clampeos de la aorta o vasos intercostales. En pacientes en coma o posecefalopatía hipóxica-isquémica sirve para definir pronóstico. La preservación de la N70 en pacientes con encefalopatía es un signo de buen pronóstico.

POTENCIALES EVOCADOS MOTORES

En 1985, Barker *et al.*, desarrollaron un estimulador magnético, que estimula la corteza motora cerebral a través del cuero cabelludo intacto sin causar dolor. La estimulación magnética se puede realizar a nivel del SNC o SNP. Los potenciales evocados motores se registran a nivel periférico en un músculo determinado o a nivel central en diferentes puntos del cráneo o columna vertebral (Rossini *et al.*, 1987).

La estimulación magnética excita el segmento inicial de las células del tracto piramidal de manera transináptica (Eisen, 1992) y las respuestas evocadas dependen de la excitabilidad motoneuronal cortical y espinal. La estimulación eléctrica transcraneal activa axones piramidales, en

la sustancia blanca, de manera distal a la motoneurona cortical; las respuestas evocadas dependen de la excitabilidad espinal. Estas diferencias entre la estimulación magnética y la eléctrica determinan las aplicaciones clínicas. La cirugía craneal previa y un marcapasos son contraindicaciones absolutas para la realización de PEM.

La estimulación magnética es muy útil para evaluar la vía motora en mielopatías, de manera complementaria, a la evaluación tradicional hecha de los cordones posteriores, con los PESS (Manova *et al.*, 2001) y en el estudio de entidades como la esclerosis lateral primaria, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome pospolio, paraplejía espástica hereditaria, esclerosis múltiple y paraparesia espástica tropical. En la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento ha permitido avanzar en la comprensión de su fisiopatología, seguimiento clínico y terapéutico (Leon-Sarmiento *et al.*, 2003; Bohlhalter *et al.*, 2004; 2005; Leon-Sarmiento *et al.*, 2005; Bayona-Prieto y Leon-Sarmiento, 2008; Leon-Sarmiento *et al.*, 2008). Para realizar la detección intraoperatoria hay aún dificultades con el uso de la estimulación magnética, por el efecto de algunos anestésicos sobre los PEM; por ello, se recomienda en estos casos la estimulación transcraneal eléctrica (Gomez y Ferrer, 2005).

REFERENCIAS

- Aminoff MJ:** *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 5a. ed. Amsterdam: Elsevier, 2005.
- Aminoff MJ:** Electrophysiology. En: Goetz CG, Pappert EJ (eds). *Textbook of Clinical Neurology*, Philadelphia: WB Saunders, 1999: 436-457.
- Bayona-Prieto J, Leon-Sarmiento FE:** Neurorehabilitación. En: Uribe CS, Arana A, Lorenzana P (eds). *Neurología*, Medellín: CIB, 2008.
- Bohlhalter S, Leon-Sarmiento FE, Hallett M:** Abnormality in motor cortex excitability in peripherally induced dystonia. *Mov Dis* 2004;19:S19-S20.
- Cai F, Zhang J:** Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. *J Child Neurol* 1997;12:13-18.
- Cerrato M, Bonell C, Tabernig C:** Factors that affect the Hoffmann reflex as a tool used in neurophysiological examination. *Rev Neurol* 2005;41:354-360.
- Chiappa KH:** *Pattern -Shift Visual EP: Interpretation*, New York: Raven, 1997.
- Chiou-Tan FY:** Electromyographic approach to neuromuscular junction disorders repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:387-401.
- Cisi RR, Kohn AF:** H-reflex depression simulated by a biologically realistic motoneuron network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;1:2713-2716.
- Crayton JW, King S:** Inter-individual variability of the H-reflex in normal subjects. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981;21:183-200.
- Daffner KR, Rentz DM, Scinto LF et al.:** Pathophysiology underlying diminished attention to novel events in patients with early AD. *Neurology* 2001;56:1377-1383.
- Date ES, Mar EY, Bugola MR et al.:** The prevalence of lumbar paraspinal spontaneous activity in asymptomatic subjects. *Muscle Nerve* 1996;19:350-354.
- Daube JR:** Disorders of neuromuscular transmission: a review. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:195-200.
- Eisen A, Berry K, Gibson G:** Inclusion body myositis: myopathy or neuropathy? *Neurology* 1983;33:1109-1114.
- Eisen A:** Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *Methods in Clinical Neurophysiology* 1992;3:65-84.
- Engel AG, Nagel A, Walls IV et al.:** Congenital myasthenic syndromes: I Deficiencia and short open time of the acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1993;16:1284-1292.
- Engel AG:** Congenital myasthenic syndromes. En: Lisak RP (ed). *Handbook of Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*, New York: Marcel Dekker, 1994.
- Evoli A:** Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:8-11.
- Fisher MA:** Electrophysiology of radiculopathies. *Clin Neurophysiol* 2002;113:317-335.
- Gilchrist GL, Sanders DB:** Myasthenic U-shaped decrement in multifocal cervical radiculopathy. *Muscle Nerve* 1989;12: 64-66.
- Gomez A, Ferrer L:** Monitoria neurofisiología intraoperatoria. Potenciales evocados. Neuroanestesia. Bogotá: Distribuna, 2005.
- González-Hidalgo M:** Estudios neurofisiológicos de la unión neuromuscular. *Rev Neurol* 2005;41:163-176.

- Gusnard DA, Raichle ME: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
- Gutmann L, Chou SM, Pore RS: Fusariosis, myasthenic syndrome, and aplastic anemia. *Neurology* 1975;25:922-926.
- Hallett M: What's up. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1354-1358.
- Hoehler FK, Buerger AA: A quantitative model of the Hoffmann reflex. *Neurol Res* 1981;3:251-266.
- Hutchinson DO, Timothy J, Nakano S *et al.*: Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. *Brain* 1993;116:633-653.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill 2000.
- Katirji B, Kaminski HJ: Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol Clin* 2002;20:557-586.
- Kimura J: Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:344-350.
- Kimura J: Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: *Principles and Practice*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2001.
- Kimura J: Current understanding of F-wave physiology in the clinical domain. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006;59: 299-303.
- Knight RT, Hillyard SA, Woods DL *et al.*: The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;52:571-582.
- Koçer A, Gözke E, Dörtcan N *et al.*: A comparison of F waves in peripheral nerve disorders. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005;45:417-423.
- Koenigsberger MR, Pascual JM: Síndromes miasténicos del neonato. *Rev Neurol* 2002;34:47-51.
- Krivickas LS, Frontera WR: Single muscle fiber physiology in neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:951-965.
- Lance D, Trojaborg W: Electromyography and nerve conduction studies in neuromuscular disease. En: Rowland LP (ed). *Merritt's Neurology*, 10a. ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 73-77.
- Lateva ZC, McGill KC, Johanson ME: Increased jitter and blocking in normal muscles due to doubly innervated muscle fibers. *Muscle Nerve* 2003;28:423-431.
- Leon-S FE: Clinical neurophysiology of HAM/TSP. En: Zaninovic V, Galindo J, Blank A (eds). *HTLV-I and related diseases*, Cali: X Y Z, 1992: 97-102.
- Leon-S FE: Intermediatelite syndrome. *Anaesthesia* 1993;48: 835.
- Leon-S FE: The first reported case of radial nerve palsy. *South Med J* 1993;86:808-811.
- Leon F: Myasthenia gravis beginning during pregnancy, partum or puerperium: a distinct clinical entity. *Invest Clin* 1995; 36:99-100.
- Leon-S FE, Arimura K, Osame M: Multiple sclerosis and HTLV-I associated myelopathy are two distinct clinical entities. *Multiple Sclerosis Journal* 1996;2:88-90.
- Leon-S FE, Pradilla G, Guevara GM: Myasthenia gravis and pregnancy. *Acta Neurol Col* 1996;12:38-45.
- Leon-S FE, Pradilla G, Vesga E: Neurological effects of organophosphate intoxication. *BMJ* 1996a;313:690-691.
- Leon-S FE, Pradilla G, Gamboa N *et al.*: Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling. *Clin Toxicol* 1996b;34: 245-246.
- Leon-S FE, Dimitrijevic MR: Recent concepts in the pathophysiology of spasticity. *Inv Clin* 1997;38:155-162.
- Leon FE, Suwazono S, Arimura K *et al.*: Efectos del cigarrillo en los potenciales evocados somatosensoriales. *Rev Neurol* 1998;26:64-66.
- Leon-S FE, Pradilla G, Chavez MA *et al.*: Contralateral early blink reflex in multifocal motor neuropathy. *Electrom Clin Neurophysiol* 1998;38:419-422.
- Leon-Sarmiento FE (ed): *VIH & Los Virus de la Imaginación Humana*, Bogotá: Celsus, 2001.
- Leon-S FE, Cotes de AF: Chronic myasthenia gravis in eastern colombia. *Rev Neurol* 2001;32:145-147.
- Leon-S FE, Torres MH: Clinical neurophysiology in neurotoxicology. En: Uribe MG (ed). *Neurotoxicología*, Bogotá: Exlibris 2001:287-299.
- Leon-S FE: Discomplete facial nerve palsy. *Arch Med Res* 2002; 37:85-87.
- Leon-Sarmiento FE, Bara-Jimenez W, Wassermann EM: Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neuroscience Lett* 2005;389:17-20.
- Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Enciso CG: Enfermedades de motoneurona: conceptos recientes. *Clon* 2005;3: 62-72.
- Leon-Sarmiento FE: Channelopathies in Neuromuscular Disease: From Basic to Bench. VI Colombian Congress of Neurology, Bucaramanga, Colombia, disponible en CD, Asociacion Col Neurol, 2003.
- Leon-Sarmiento FE, Hanft R, Mattu U *et al.*: Motor cortex excitability revisited in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;(suppl 1):60:A212.
- Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Bayona E: Cranial reflexes: basic concepts and clinical applications. En: Pinto LC (ed). *Clinical Neurophysiology*, Sao Paulo: Atheneo, 2006: 621-630.
- Leon-Sarmiento FE, Bara-Jimenez W: The motor evoked potential in a large sample of Parkinson disease patients and controls. *J Neurol Sci* 2008: presentado.
- Manova MG, Kostadinova II, Chalakova-Atanasova NT *et al.*: Clinico-electrophysiological correlates in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Folia Med* 2001;43:5-9.
- Maselli R, Ellis W, Mandler R *et al.*: Cluster of wound botulism in California: clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Muscle Nerve* 1997;20:1284-1295.
- Mesrati F, Vecchierini MF: F-waves: neurophysiology and clinical value. *Neurophysiol Clin* 2004;34:217-243.
- Mora M, Lambert EH, Engel AG: Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology* 1987;37: 206-214.
- Newsom-Davis J: The emerging diversity of neuromuscular junction disorders. *Acta Myol* 2007;26:5-10.
- Noachtar S, Hashimoto T, Lüders H: Pattern visual evoked potentials recorded from human occipital cortex with chronic subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88:435-446.
- Nobrega JA, Pinheiro DS, Manzano GM *et al.*: Various aspects of F-wave values in a healthy population. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2336-2342.
- Nuwer M: *Evoked potential monitoring in the operating room*, New York: Raven, 1986.
- Oh SJ: Diverse electrophysiological spectrum of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1989;12:464-469.
- Oh SJ, Cho HK: Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13: 187-191.
- Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R *et al.*: Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15:720-724.

- Oh SJ:** *Clinical electromyography nerve conduction studies*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Oosterhuis HJ, Newsom-Davis J, Wokke JH et al.:** The Slow channel syndrome. Two new cases. *Brain* 1987;110:1061-1079.
- Park KH, Kim DE, Arnold TW et al.:** Pyridostigmine toxicity. Electrophysiological study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993;33:323-328.
- Pastor J:** Fundamentos biofísicos de la actividad neuronal. *Rev Neurol* 2000;30:741-755.
- Petty R:** Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Pract Neurol* 2007;7:265-267.
- Picton TW, Durieux-Smith A:** Auditory evoked potentials in the assessment of hearing. *Neurol Clinics* 1988;6: 791-806.
- Pinto LC (ed):** *Clinical Neurophysiology*, Sao Paulo: Atheneo, 2006.
- Polsonetti BW, Joy SD, Laos LF:** Steroid-induced myopathy in the ICU. *Ann Pharmacother* 2002;36:1741-1744.
- Prada D, Leon-S FE:** Canalopatías, enfermedades neuromusculares y más: nuevos conceptos de antiguos problemas. *Acta Neurol Col* 2001;17:140-150.
- Prada D, Leon-Sarmiento FE:** Canalopatías sódicas. *Neurociencias Col* 2001;10:39-48.
- Pradilla G, Leon FE, Guevara GM et al.:** Myasthenia gravis in the childhood. *Acta Ped Col* 1983;1:7-14.
- Pradilla G, Vesga E, Sanchez LH et al.:** Intermediate syndrome: a report on three cases. *Acta Neurol Col* 1995; 11:148-151.
- Pradilla G, Leon-S FE, Gamarra G:** Síndrome de Guillain-Barré en el oriente colombiano. *Acta Neurol Col* 1999; 15:14-23.
- Rivner MH, Swift T:** Electrical testing in disorders of neuromuscular transmission. En: Brown WF, Bolton CF (eds). *Clinical Electromyography*, 2a. ed., 1993.
- Rossini PM, Caramia, MD, Zarola F:** Mechanisms of nervous propagation along central motor pathways: noninvasive evaluation in healthy subjects and in patients with neurological disease. *Neurosurgery* 1987;20:183-191.
- Sanders DB, Howard JF Jr:** Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986;9:809-819.
- Sanders DB, Stålberg EV:** Single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996;19:1069-1083.
- Scola RH, Werneck LC, Iwamoto FM et al.:** Acquired slow-channel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1582-1585.
- Singh G, Mahajan R, Whig J:** The importance of electrodiagnostic studies in acute organophosphate poisoning. *J Neurol Sci* 1998;157:191-200.
- Snowden ML, Haselkorn JK, Kraft GH et al.:** Dermatomal somatosensory evoked potentials in the diagnosis of lumbosacral spinal stenosis. *Muscle Nerve* 1992;15:1036-1044.
- Spehlmann R:** *Evoked potential primer: visual, auditory, and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis*, Stoneham, Mass: Butterworth, 1988.
- Stensaa S, Edidington D, Dobelle W:** The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg* 1974;40:747-755.
- Talpalar AE:** High pressure neurological syndrome. *Rev Neurol* 2007;45:631-636.
- Tanhehco JL:** Single-fiber electromyography. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:207-229.
- Tilki HE, Stalberg E, Coskun M et al.:** Effect of heating on nerve conduction in carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:451-456.
- Weber F:** The diagnostic sensitivity of different F wave parameters. *J Neurol Neuros Psychiat* 1998;65:535-540.
- Yuasa J, Kishi R, Harabuchi I et al.:** Effects of age and skin temperature on peripheral nerve conduction velocity—a basic study for nerve conduction velocity measurement in worksite. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1996;38:158-164.
- Zivkovi SA, Shipe C:** Use of repetitive nerve stimulation in the evaluation of neuromuscular junction disorders. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2005;45:248-261.

Aspectos básicos y clínicos del sueño

Edgar Osuna Suárez

SUEÑO NORMAL

Durante muchos años se asumió que la actividad cerebral estaba reducida en forma significativa durante el sueño. Esta idea fue derrumbada en el decenio de 1950-59, cuando se describió la presencia de ciclos alternantes de sueño con movimientos rápidos de los ojos, denominado sueño de movimiento ocular rápido (MOR) y de sueño sin movimiento ocular rápido (no MOR). De acuerdo al manual de la *American Academy of Sleep Medicine* (Iber C, 2007), al sueño no MOR se le denomina sueño N y está constituido por tres estadios de sueño: N1, N2 y N3 (sueño profundo); y al sueño MOR se le denomina R. En adultos que mantienen un horario regular de sueño y vigilia, la proporción del tiempo total dormido en sueño N es cerca de 80%. Del estadio N1 (somnia) el individuo pasa secuencialmente a través de los otros estadios de sueño N, hasta que ocurra el primer periodo de sueño R. Como se aprecia en la figura 26-1, la distribución de los estadios de sueño sigue un patrón cíclico muy estructurado y bien organizado, con predominio de sueño N3 durante el primer tercio y del sueño R en la última parte del ciclo de sueño.

El descubrimiento del sueño R y su correlación con la actividad onírica mostró cómo el cerebro está activo durante el sueño. Posteriormente se estableció que el sueño R se presenta cada 90 min y ocupa cerca de 20% del tiempo total dormido. El sueño R se caracteriza por pérdida del tono muscular, mientras que la actividad del encéfalo y del sistema nervioso autónomo están a niveles similares a los observados durante la vigilia. Las técnicas por imágenes han mostrado que la activación regional del cerebro es diferente durante la vigilia, el sueño N y el sueño R.

MECANISMOS QUE PROMUEVEN LA VIGILIA

Las fibras que constituyen el sistema reticular activador ascendente (SRAA), encargado de promover la actividad

cortical cerebral tiene dos grupos de fibras, uno constituido por neuronas colinérgicas que provienen de dos núcleos en el puente (pedunculopónico [NPP] y tegmento dorsolateral [TDL]) y terminan en el tálamo activando las neuronas de relevo que son cruciales para la transmisión de la información hacia la corteza cerebral. La otra porción se origina a partir de neuronas monoaminérgicas ubicadas en el tallo encefálico y terminan en el tálamo, hipotálamo y en la corteza cerebral directamente, e incluyen las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC), las serotoninérgicas de los núcleos del rafe (NR), las dopaminérgicas de la porción ventral del mesencéfalo (PVM, sustancia negra) y las histaminérgicas de los tubérculos mamilares (TM) (España R, 2004).

La activación de la corteza cerebral se complementa por neuronas colinérgicas en la región basal del encéfalo que se proyectan hacia el hipocampo, el complejo amigdalino y la corteza frontal (figura 26-2).

En 1998 dos grupos de investigadores, en forma simultánea, descubrieron un par de neuropéptidos deno-

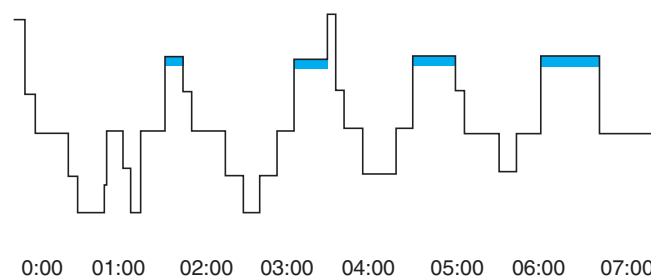


Figura 26-1. Histograma que muestra la distribución de los estadios de sueño a lo largo de una noche, desde las 12 am (0:00) hasta las 7 am. Las barras horizontales gruesas corresponden al sueño MOR, y las líneas horizontales inferiores al estadio N3 (sueño profundo). Nótese que en la medida que transcurre la noche los episodios de sueño MOR son más prolongados y que en la porción inicial predomina el sueño profundo.

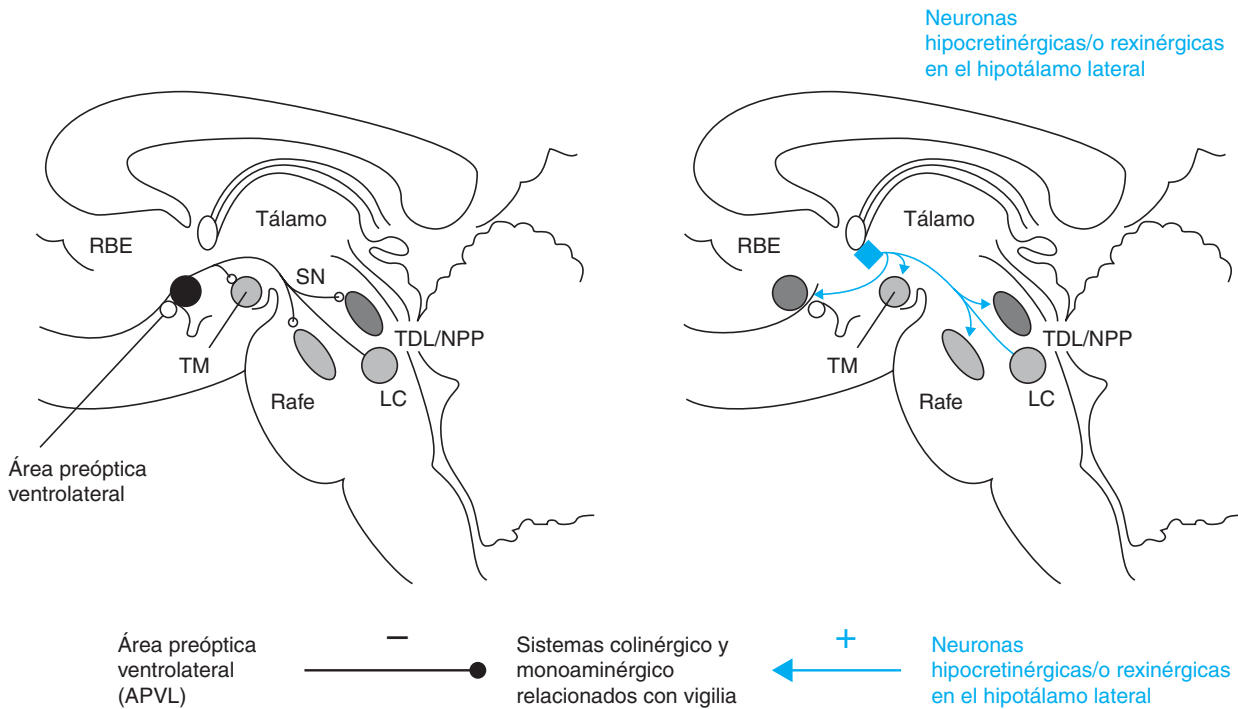


Figura 26-2. Núcleos del sistema reticular activador ascendente que envía proyecciones a la corteza a través del tálamo e hipotálamo, constituido por fibras que se originan en: NPP y TDL (núcleo pedúnculo-póntico y tegmento dorsolateral: acetilcolina), LC (*locus coeruleus*), núcleos del rafe, SN (sustancia negra), TM (tubérculos mamilares), RBE (región basal del encéfalo). (Benarroch, 2006).

minados orexinas A y B por un grupo, e hipocretinas 1 y 2 por el otro (Sukarai T *et al.*, 1998). Estos neuropéptidos se producen exclusivamente en la mitad posterior del núcleo lateral del hipotálamo (NLH). Del núcleo se desprenden prolongaciones neuronales que terminan en el tallo encefálico y modulan la actividad de las neuronas monoaminérgicas descritas antes (figura 26-2). Posteriormente se reportó que 90% de los pacientes con narcolepsia y cataplexia presentaban niveles muy bajos o ausencia de orexinas en el LCR (Ripley B *et al.*, 2001).

Una lesión en el NLH produce somnolencia prolongada y profunda. Las neuronas monoaminérgicas y las que contienen orexinas son muy activas durante la vigilia, pero a diferencia de las neuronas colinérgicas, su actividad disminuye durante el sueño N y cesa durante el sueño R.

Las neuronas orexinérgicas desempeñan una función esencial en la estabilización del sueño y la vigilia. Son activadas tónicamente por el glutamato, quizá liberado a partir de neuronas circunvecinas. Los niveles de orexinas son más altos al final de la tarde, tal vez como mecanismo opositor al sueño. Estas neuronas están localizadas en un sitio que permite la coordinación de la vigilia y el control de la ingestión, la actividad locomotora, la temperatura corporal y algunas funciones autonómicas.

MECANISMOS QUE PROMUEVEN EL SUEÑO

Experimentos realizados en animales mostraron que al lesionar el área preóptica ventrolateral (APOV) del hi-

potálamo se producía insomnio. Las neuronas del APOV están activas durante el sueño, en especial, durante el sueño N y la mayoría de las neuronas contienen neurotransmisores inhibitorios, galanina y ácido γ -amino butírico (GABA). Las neuronas del APOV envían eferencias inhibitorias a núcleos en el hipotálamo y el tallo encefálico que participan en los mecanismos de la vigilia, generando sueño.

Se ha establecido que tanto la serotonina como la noradrenalina inhiben las neuronas del APOV. Entonces el APOV puede ser inhibido por el sistema activador, que a su vez es inhibido por el APOV durante el sueño. Las neuronas del APOV no expresan receptores para las orexinas, por tanto, se acepta que las neuronas que contienen orexinas refuerzan las neuronas del sistema reticular activador pero no inhiben directamente las neuronas del APOV.

En la producción del sueño N también participa la región basal del prosencéfalo. Estas neuronas actúan a través de proyecciones inhibitorias directas e indirectas sobre las neuronas aminérgicas, colinérgicas y orexinérgicas.

La región del puente y el mesencéfalo adyacente contienen un grupo específico de neuronas colinérgicas generadoras del sueño R (NPP, TDL). Si se destruyen no se produce sueño R durante un periodo prolongado. Las neuronas promotoras del sueño R son inhibidas por células noradrenérgicas, serotoninérgicas, orexinérgicas e histaminérgicas, durante la vigilia y el sueño N. Sin embargo, estas neuronas permanecen silenciosas durante el sueño

R desinhibiendo las neuronas generadoras del sueño R. En resumen las neuronas colinérgicas permanecen activas durante la vigilia y el sueño MOR, pero su actividad disminuye mucho durante el sueño no MOR.

Las neuronas generadoras de sueño R producen pérdida del tono muscular de los músculos posturales, al desencadenar inhibición simultánea de las motoneuronas en el cordón espinal.

REGULACIÓN HOMEOSTÁTICA DEL SUEÑO

Todas las fases de sueño y vigilia están bajo control homeostático. Esto quiere decir, que entre más tiempo permanezca un individuo despierto o privado de sueño total o de un estado específico de sueño (p. ej., privación selectiva de sueño R), mayor será la tendencia para recuperar el sueño o el estado de sueño perdido. La influencia homeostática se considera que es debida a alguna estructura o sustancias que acumula la "necesidad de dormir" durante periodos prolongados de vigilia y descarga esta necesidad homeostática durante el sueño. Los sueños N y R quizá tienen mecanismos homeostáticos separados. Después de un periodo de privación de sueño prolongado, el primero en recuperarse es el sueño N3, es decir, se presenta incremento en el sueño profundo (rebote de sueño profundo). Se ha postulado a la adenosina como la sustancia que se acumula durante la vigilia (Zeitler J, 2006). Si se inyecta adenosina o un agonista de los receptores A1 se produce sueño. La cafeína y otras metilxantinas bloquean los receptores A1 produciendo disrupción del efecto hipnótico de la adenosina. Tal vez otras sustancias hipnóticas, como citocinas y prostaglandinas, pueden permitir la activación del APOV que es necesaria para desencadenar el inicio del sueño.

REGULACIÓN CIRCADIANA DEL SUEÑO

El sueño es una de las múltiples funciones biológicas, al igual que la curva de la temperatura, la secreción de hormona del crecimiento y de la melatonina, entre otras, que tiene patrón de presentación circadiano (cercano a 24 h). Los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), localizados en la parte anterior del hipotálamo, hacen las veces de "reloj maestro". La destrucción del NSQ produce abolición de ritmos biológicos circadianos en una amplia gama de procesos funcionales, incluido el sueño. Bajo circunstancias normales el NSQ se reacomoda diario a través de estímulos que provienen de la retina durante el ciclo de luz y por la secreción de la melatonina durante el ciclo de oscuridad. El estímulo lumínico es recibido en la retina por células ganglionares (fotorreceptores especializados, diferentes a los conos y bastoncillos) que contienen melanopsina, lo que mantiene al reloj en sincronía con el ciclo luz-oscuridad (Hattar S, 2002).

Las eferencias principales del NSQ se dirigen a la región supraventricular (RSV) adyacente y al núcleo dorsomedial del hipotálamo (NDMH). La RSV está constituida por dos porciones, la ventral relacionada con mecanismos circadianos del ciclo sueño-vigilia, y la dor-

sal con los de la temperatura. Las proyecciones directas del NSQ hacia las regiones reguladoras del ciclo de sueño y temperatura no son lo suficientemente fuertes para mantener los ritmos circadianos de estas funciones y se requiere de la participación de la RSV. El NDMH recibe gran cantidad de información proveniente de la RSV, lo que permite amplificar la información proveniente del NSQ. Lesiones del NDMH disminuyen mucho algunos ritmos circadianos incluidos el ciclo sueño-vigilia, la actividad motora, la secreción de cortisol y la ingestión. El NDMH envía eferencias al APOV y a las neuronas que contienen orexinas, lo que lo convierte en una vía crucial para llevar la influencia del NSQ a los sistemas reguladores del sueño y la vigilia (Saper C, 2005).

El ciclo de luz-oscuridad es la clave más importante para la regulación del ciclo sueño-vigilia. Las interacciones sociales, los horarios de trabajo y el de las comidas son otras claves extrínsecas que contribuyen a la regulación del ciclo sueño-vigilia pero no son tan importantes como el de la luz-oscuridad. La luz es el dador de tiempo dominante para la mayoría de las especies y puede inducir cambios de fase (adelantar o atrasar el ciclo de sueño) que varían en magnitud y dirección según el momento y la duración de la exposición a la luz.

La variación diaria de la temperatura corporal central, que también está controlada por factores circadianos, se encuentra estrechamente relacionada con los patrones de sueño-vigilia. Al alcanzar los niveles más bajos en las horas matinales (3 a 5 am), la temperatura corporal empieza a elevarse y esto ocurre cerca de la hora de levantarse; el nivel más alto se encuentra hacia el final de la tarde. El alertamiento es máximo durante la fase ascendente de la curva de temperatura, en contraste, la somnolencia y el sueño se presentan cuando la temperatura desciende. Existe una pequeña caída en la curva de la temperatura hacia la mitad de la tarde que se asocia con un declinar temporal en el alertamiento. Para los trabajadores con horario rotatorio, aun aquellos que duermen bien en el día, es muy difícil mantenerse alerta entre las 3 y 4 am, debido a la caída de la temperatura corporal en ese periodo. Por la misma razón, los accidentes de camiones y automotores en general, son en proporción más frecuentes en las horas tempranas de la madrugada, a pesar de que el tráfico es menos denso. Por el contrario, la temperatura corporal tiende a permanecer elevada durante la noche en pacientes con insomnio, lo que explicaría el porqué de la dificultad para conciliar o mantener el sueño (Czeisler C, 2005).

Desde una perspectiva funcional, la ritmicidad circadiana proporciona el momento apropiado para la vigilia y el sueño que están sincronizados con el ciclo luz-oscuridad, mientras que la homeostasia del sueño favorece la duración con base en la historia de vigilia y sueño. Es decir, en los humanos, el inicio del sueño ocurre en una fase específica del ciclo circadiano, 1 a 2 h después de iniciarse la secreción de melatonina, 6 h antes del nivel más bajo de temperatura corporal y 8 h antes del pico de cortisol, todos estos ritmos son coordinados por el NSQ; pero el sueño se inicia también después de estar despierto durante 16 h. De tal manera que el inicio del sueño se

puede presentar debido a que se está en la fase circadiana o porque hay 16 h previas de vigilia, o lo más probable, porque hay una interacción entre el proceso circadiano y el ligado a la duración de la vigilia (homeostático). La regulación homeostática depende del comportamiento sueño-vigilia y el reloj circadiano se afecta por la luz, pero además por la retroalimentación del ciclo sueño-vigilia.

FUNCIONES DEL SUEÑO

Algunos autores sostienen que el sueño debería considerarse como un estado de reorganización de la actividad neuronal y no como un estado de quiescencia. Casi todos los mamíferos que han sido estudiados muestran la alternación cíclica del sueño N y R, lo que sugiere que no solamente el sueño es un mecanismo compartido por las especies, sino la presencia de una función universal que debe ir más allá de ser un mecanismo ahorrador de energía. La síntesis de proteínas se aumenta durante el sueño profundo y se ha postulado que el sueño R puede desempeñar una función facilitadora en la neurogénesis.

En tres estudios que se llevaron a cabo con voluntarios sanos se mostró que al llevar a cabo diferentes tareas: un examen de discriminación visual de texturas, uno de secuencias motoras y otro de adaptación motora, todos los sujetos mejoraron su habilidad después del entrenamiento si habían dormido durante la noche; pero no presentaban el mismo grado de mejoría si habían permanecido despiertos durante un periodo equivalente al tiempo de sueño nocturno o si habían tenido privación parcial de sueño. Estos resultados permiten suponer que el sueño contribuye a la consolidación de la memoria, pero los detalles de este proceso no son claros.

En un estudio (Wagner U, 2004) se tomó una serie de sujetos a los que se les enseñó un algoritmo complejo para resolver un grupo de problemas matemáticos. Los sujetos desconocían que había una vía de solución más rápida y que ninguno detectó durante el entrenamiento. Al presentarles nuevos problemas matemáticos 12 h después del entrenamiento, la probabilidad de descubrirla fue del doble en el grupo que había dormido 7 h en la noche después del entrenamiento, que en los grupos que no habían dormido; lo que muestra que el sueño aumenta la posibilidad de ganar interiorización para resolver la tarea (figura 26-3).

SUEÑO Y ENVEJECIMIENTO

Los patrones de sueño evolucionan a través del proceso normal de envejecimiento de forma compleja. Los cambios en el patrón de sueño en la infancia y adolescencia están relacionados no solamente con la edad cronológica sino también con el estado de maduración. Lo mismo puede afirmarse en los ancianos donde la edad cronológica no siempre va paralela con la edad fisiológica, por lo que los cambios en el patrón de sueño pueden presentarse en edades más temprana o más avanzadas según el individuo. Estudios epidemiológicos sugieren que los

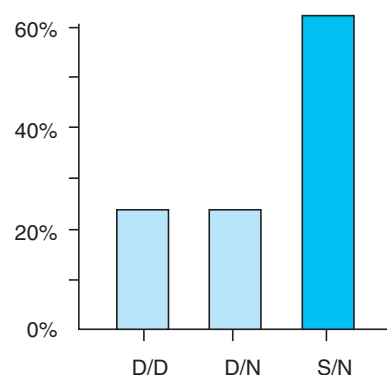


Figura 26-3. Al grupo de la derecha (S/N) se le permitió dormir 8 h entre el periodo de entrenamiento y el nuevo estudio y mostró un mayor porcentaje de sujetos que encontraron la vía rápida para solucionar el algoritmo matemático que los grupos a los que no se les permitió dormir (D/D, D/N; Wagner *et al.*, 2004).

trastornos del sueño observados en personas de edad tal vez son secundarios más a comorbilidades médicas que a la edad *per se*.

En general se acepta que los recién nacidos necesitan entre 16 y 18 h de sueño distribuidas en varios episodios de sueño a lo largo de las 24 h. Durante el primer año de vida la transición de vigilia a sueño se hace a través del sueño R. La alternación cíclica del sueño N-R se presenta desde el recién nacido y tiene un periodo cercano a los 50 min, mientras que en el adulto es de 90 min. Desde la infancia temprana hasta la adolescencia, el ciclo de sueño-vigilia se organiza de manera progresiva en un solo episodio de sueño nocturno cercano a las 9 h de duración. Después el tiempo total de sueño decrece lentamente hasta alcanzar niveles de 7 a 8 h. Los cambios en la arquitectura del sueño también se presentan de manera gradual en conjunción con los procesos de maduración. El cambio más importante se presenta en el sueño R, el cual ocupa 50% del tiempo total dormido en el recién nacido, en comparación con 20 a 25% que permanece relativamente estable en el adulto. Después de los 60 años de edad se presenta un declinar leve en la cantidad del sueño R. El sueño profundo es máximo en niños jóvenes y disminuye marcadamente con la edad. Hacia el final de la adolescencia el sueño profundo disminuye en 40% (Ohayon M, 2004). Las mujeres mantienen el sueño profundo durante más años que los varones. La disminución marcada en la cantidad de sueño profundo facilita la presentación de despertares a lo largo de la noche.

En las personas mayores, el tiempo de sueño nocturno disminuye pero, con las siestas que se toman en el día, el tiempo total de sueño se mantiene cercano a 7 horas en las 24 h. Sin embargo, la calidad del sueño disminuye con el envejecimiento, ya que existe una marcada reducción del sueño profundo y un aumento en los estadios N1 y N2. La latencia para iniciar el sueño aumenta con los años. Los adultos mayores tienden a permanecer más tiempo en cama, con la intención de obtener la cantidad de sueño necesaria. Debido a que una significativa canti-

dad de tiempo en cama ocurre en vigilia, el sueño se torna menos eficiente con el envejecimiento (Bliwise D, 2005)

En general se acepta que el adulto sin molestias de sueño, duerme entre 7 a 8 h por noche. Sin embargo, hay variabilidad individual en cuanto a la necesidad de sueño. Algunas personas desarrollan sus actividades en forma adecuada con 4 a 5 h de sueño, mientras que otras requieren 9 o 10 h para sentirse con energía durante el día.

CONSECUENCIAS DE LA PRIVACIÓN DEL SUEÑO

Cumplir con las necesidades individuales de sueño se ha tornado más difícil en los últimos decenios. Mientras que el promedio de sueño estaba en 7½ h en el decenio de 1960-69, en la actualidad más de 50% de la población adulta informa que duerme menos de 7 h. Estas cifras inducen a considerar que un porcentaje alto de la población vive con privación crónica del sueño. Los efectos de la privación del sueño dependen de si la pérdida de éste es total o parcial, si es aguda o crónica, y si es impuesta por una situación de urgencia o causada por una enfermedad médica o psiquiátrica subyacente.

El efecto más importante de la privación total de sueño es el incremento en la sensación de somnolencia y el deseo de dormir. Después de 1 o 2 noches sin dormir, los individuos muestran episodios de sueños que producen lapsos en la atención. Las alteraciones cognitivas se presentan principalmente en tareas que requieren atención sostenida y tiempo de reacción cortos. Los procesos de atención y vigilancia al manejar, están particularmente afectados, lo que coloca al individuo en situación de peligro. Con la primera noche de privación de sueño, los sujetos se tornan más irritables, muestran menos motivación, interés e iniciativa. Por el contrario, se ha encontrado que la privación total de sueño tiene un efecto antidepresivo transitorio en pacientes con depresión mayor.

Las consecuencias de la privación parcial y crónica del sueño pueden tener efectos negativos sobre la actividad cognitiva, la calidad de vida y la seguridad pública. Algunos accidentes mayores, como el del buque petrolero Exxon Valdez y la planta nuclear de Chernobil, han sido relacionados con fatiga y privación de sueño de sus operarios.

Además de la somnolencia excesiva y los efectos neurocognitivos se han descrito trastornos en otros parámetros fisiológicos, como la actividad endocrina, cardiovascular e inmunitaria. Estudios recientes han mostrado niveles elevados de cortisol nocturno, aumento en la actividad simpática y disminución en la tolerancia a la glucosa en sujetos con restricción de sueño de 4 a 6 h por noche. En otro estudio se mostró disminución en los niveles de leptina, lo que a su vez altera los mecanismos de regulación apetito-saciedad y promueve un aumento en el peso, llevando a obesidad (Spiegel K, 2004).

Un estudio epidemiológico llevado a cabo con enfermeras mostró aumento de riesgo para eventos coronarios en mujeres que dormían 7 h o menos comparadas con aquellas que dormían 8 h (Ayas NT, 2003). En otro estu-

dio epidemiológico se evidenció un incremento 2 a 3 veces mayor en el riesgo cardiovascular en sujetos que dormían menos de 5 h, por lo menos dos noches a la semana, en forma crónica. Datos similares se han reportado en estudios que evalúan el riesgo cardiovascular en trabajadores con horario rotatorio, que experimentan reducción crónica en la duración del sueño en adición al trastorno circadiano. El mecanismo implicado en la relación privación de sueño-enfermedad cardiovascular no es claro. Se ha postulado el incremento en la proteína C reactiva (PCR) (marcador inflamatorio implicado en los eventos cardiovasculares) como posible mecanismo, ya que se han encontrado, niveles elevados de la PCR en sujetos sanos expuestos a privación crónica del sueño y en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El desarrollo de la clasificación de los trastornos del sueño en 1979 marcó la emergencia de la medicina del sueño como una nueva disciplina clínica. La reciente clasificación internacional de los trastornos del sueño, publicada por la *American Academy of Sleep Medicine (AASM The International Classification of Sleep Disorders, 2005)* se basa en la fenomenología de los trastornos, y en muchos aspectos semeja la de 1979. La nueva clasificación divide los trastornos del sueño en las siguientes ocho categorías:

- I. Insomnio.
- II. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño.
- III. Hipersomnia de origen central no debida a trastornos de los ritmos circadianos, trastornos respiratorios relacionados con el sueño u otras causas que afecten el sueño nocturno.
- IV. Trastornos de los ritmos circadianos.
- V. Parasomnias.
- VI. Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
- VII. Síntomas aislados, variantes normales aparentes.
- VIII. Otros trastornos del sueño.

A continuación y guardando la distribución de la reciente clasificación, se hará una descripción de los trastornos del sueño más frecuentes, la aproximación diagnóstica y terapéutica de los mismos.

Insomnio

El insomnio se refiere a la incapacidad para obtener sueño adecuado, ya sea por dificultad en iniciar o mantener el sueño, despertar prematuro en la madrugada o sensación de sueño no reparador. Debe tenerse en cuenta que el insomnio es un síntoma y no una enfermedad; por consiguiente es necesario buscar su etiología, teniendo en cuenta que en la mayor parte de los casos es multifactorial y depende de características demográficas como la edad, el género y enfermedades médicas o psiquiátricas.

La mayoría de los pacientes con insomnio tienden a exagerar sus síntomas, lo que no significa un intento deliberado para sobreestimar la gravedad del problema; parece más bien ser un aspecto intrínseco de esta condición. La mayoría de los pacientes tienden a subestimar el tiempo total dormido y a sobreestimar el tiempo total despierto. El síntoma de insomnio debe acompañarse de consecuencias diurnas que sean atribuidas al trastorno del sueño. En efecto, para muchos pacientes, éstas son la motivación para buscar ayuda.

Epidemiología

La mayor parte de los estudios epidemiológicos han sido realizados en sociedades industrializadas. Los resultados indican que aproximadamente 30% de la población general ha presentado insomnio en algún momento de su vida y que cerca de 12% se quejan de insomnio grave y crónico. El insomnio ocurre 1.3 veces más en las mujeres que en los varones; sin embargo, la diferencia por sexo es mínima o no existe en individuos entre los 20 y 40 años de edad. La prevalencia del insomnio se presenta 1.5 veces más en personas mayores de 65 años que en adultos menores de 65. El insomnio ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades médicas o psiquiátricas coexistentes.

Consecuencias

Deben tenerse presente las consecuencias que el insomnio produce durante el día, como irritabilidad, disforia, cansancio, fatiga, falta de energía, dificultad para desarrollar las actividades diarias, decremento en la sensación de bienestar, disminución en la concentración y en la atención. Algunos se quejan de síntomas físicos no específicos como cefalea, trastornos gastrointestinales, incoordinación motora y mialgias.

Se ha establecido que los pacientes con insomnio grave acuden al médico con mayor frecuencia, son hospitalizados el doble de las veces, utilizan más medicamentos y presentan una mayor tasa de ausentismo laboral, que los sujetos control.

En contraste a un esperado incremento en la somnolencia diurna, debido a la pérdida de sueño durante la noche, estudios realizados utilizando la prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS), han mostrado un mayor alertamiento en los pacientes con insomnio que en grupos control (figura 26-4). Esta tendencia se observa en la mayoría de los pacientes con insomnio crónico, independiente de su etiología, lo que sugiere la presencia de un factor común, que se considera corresponde a una tendencia hacia el hiperalertamiento fisiológico (Stepansky E, 1998).

Un estudio realizado en EUA relacionado con las consecuencias diurnas del insomnio, revela que 30% de los insomnes crónicos consideran que su calidad de vida está afectada por esta condición. Las áreas que reportan con mayor impacto, en comparación con la población no insomne incluyen: las relaciones interpersonales, la habilidad para realizar sus tareas, la sensación de bienestar físico, la tolerancia al estrés, la concentración y la memoria (Roth T, 1999).

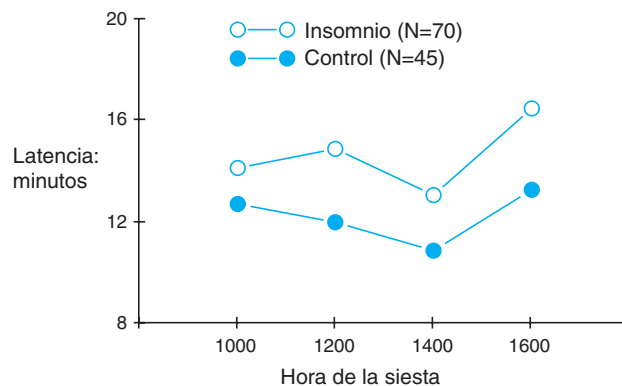


Figura 26-4. Latencias promedio para el inicio del sueño en cada siesta, para el grupo de insomnes y el grupo control. *n* = número de sujetos (Stepansky, 1988).

Se ha documentado que la depresión puede llevar a insomnio; sin embargo, lo contrario también puede ocurrir: el insomnio persistente también puede llevar a la depresión (Morawetz D, 2003). Entre los hallazgos más significativos en los últimos años se destaca también el hecho de que pacientes con depresión e insomnio tengan mayor riesgo de cometer suicidio, en comparación con los pacientes con depresión que no presentan trastornos del sueño (Agargun MY, 1997).

La distinción entre el insomnio primario y los trastornos de ansiedad puede no ser fácil en algunas ocasiones, ya que el hiperalertamiento y la ansiedad relacionada con el trastorno del sueño, son con frecuencia, componentes prominentes en los pacientes con insomnio primario. El término **catastrofización** se utiliza para señalar el estado de ansiedad grave que se desarrolla con relación a las consecuencias diurnas generadas por el insomnio.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico se basa en la historia clínica, en la que se incluye la duración, el inicio, el curso, el horario del ciclo sueño-vigilia en las 24 h, factores médicos y psiquiátricos, y rutinas previas a la hora de acostarse. Es importante evaluar el impacto funcional que el insomnio acarrea ya que servirá para identificar los síntomas que deben tenerse en cuenta para formular una estrategia de tratamiento.

El paciente con insomnio tiende a permanecer mucho tiempo despierto en cama, lo que desencadena una respuesta condicionada negativa y lleva a relacionar la cama con despertar. Algunos tienden a levantarse más tarde con la idea de recuperar el sueño perdido y esto contribuye a retrasar la fase de sueño y por consiguiente dificulta más el inicio del mismo. La toma de siestas puede agravar el trastorno del sueño en algunos pacientes.

La expectativa negativa de una mala noche y el despertar condicionado que se presenta como respuesta a los esfuerzos por conciliar el sueño, se asocian a menudo con el insomnio primario pero pueden complicar otras formas de insomnio. La presencia del fenómeno del des-

pertar condicionado se puede establecer en el hecho de que los pacientes pueden dormir con facilidad en situaciones en las que no existe preocupación por quedarse dormidos, por ejemplo al ver TV, pero son incapaces de conciliar el sueño cuando van a la cama.

El uso de fármacos, como estimulantes del sistema nervioso, derivados de las xantinas, esteroides, algunos antihipertensivos y antidepressivos, tiene efecto deletéreo sobre la calidad del sueño. También debe considerarse el consumo de cafeína, nicotina, alcohol y la drogadicción. El retiro de hipnóticos puede desencadenar insomnio de rebote.

Diagnóstico

Estudios con mediciones psicométricas como el *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), muestran aumentos en las escalas de ansiedad, depresión e internalización de los conflictos emocionales con tendencia a la somatización. Esto sugiere que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en la génesis y en el mantenimiento del insomnio y son factores que pueden contribuir al hiperalertamiento que se observa en este grupo de pacientes. En la actualidad se cuenta con instrumentos más sencillos que el MPPI que pueden ayudar al médico en la identificación de las características psicológicas del paciente y que son pertinentes en la evaluación y en el plan de tratamiento.

Llevar un diario de sueño por lo menos durante siete días consecutivos, es una herramienta útil que da una idea general del comportamiento del paciente durante las 24 h y permite identificar trastornos del ciclo sueño-vigilia. Se recomienda que el paciente lleve un diario en el que se anote la hora de acostarse, el tiempo que le toma para quedarse dormido, el número y la duración de los despertares, el tiempo dormido y la calidad del sueño. Al paciente se le instruye para que llene el diario todos los días al levantarse para obtener un registro basal y poderlo comparar con el tratamiento.

La polisomnografía (PSG) no está indicada en la evaluación rutinaria del paciente con insomnio; sin embargo, se debe reservar para aquellos en quienes se sospeche trastorno primario del sueño, por ejemplo síndrome de apnea obstructiva del sueño y en el síndrome de movimiento periódico de las piernas.

El uso de la actigrafía (figura 26-5) es útil para evaluar el patrón del ciclo sueño-vigilia por periodos prolongados y también la respuesta al tratamiento (Morgenthaler T, 2007). Algunos autores sugieren que puede ser utilizada como complemento al diario de sueño.

Tratamiento no farmacológico del insomnio

Dentro de las opciones terapéuticas para el manejo del insomnio se incluyen las intervenciones farmacológicas, comportamentales y psicológicas y una variedad de terapias alternativas complementarias. Aunque los medicamentos hacen parte del tratamiento que se utiliza con frecuencia dentro de la práctica médica, las intervenciones comportamentales y psicológicas son herramientas útiles en el tratamiento del insomnio. Es necesario que se tenga en cuenta que no hay un tratamiento que sea útil para todos

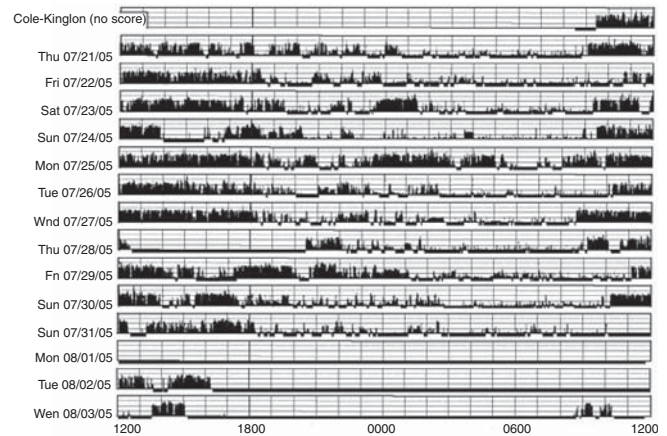


Figura 26-5. Actigrafía de un paciente con insomnio en la que se aprecia patrón irregular de sueño. Las barras oscuras corresponden a movimiento (vigilia).

los tipos de insomnio, por consiguiente es necesario individualizarlo.

Con frecuencia se desarrollan ciclos viciosos, en los que los malos hábitos del sueño, los horarios irregulares, el miedo a no poder dormir y a las consecuencias de una mala noche, contribuyen a mantener el insomnio. Para romper este ciclo vicioso el tratamiento se debe enfocar en los malos hábitos del sueño, en educación acerca de las creencias erróneas y en lograr conseguir una actitud positiva en relación con el sueño. El tratamiento farmacológico es útil al inicio en la ruptura del ciclo vicioso, pero las terapias comportamentales son esenciales para alterar las condiciones que perpetúan o exacerban el insomnio y para enseñar a los pacientes técnicas propias que mejoren su sueño. A continuación se enuncian algunas de estas terapias comportamentales.

Higiene del sueño

Los elementos de la higiene son conocidos debido a que son comúnmente publicados en revistas y periódicos como "pasos simples para una buena noche". Esto tiene un efecto positivo ya que los pacientes pueden tomar interés en el tratamiento no farmacológico, considerándolo novedoso, pero a su vez tiene un efecto negativo por cuanto el paciente puede considerar, que ya ha intentado todos los tratamientos para el manejo de su insomnio.

La higiene del sueño está dirigida a educar al paciente acerca de cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio, uso de sustancias) y factores ambientales (luz, ruido, temperatura) que pueden interferir con o promover un mejor dormir (cuadro 26-1). Es importante insistir en que estas medidas son de ayuda siempre y cuando se lleven a cabo por un periodo prolongado.

Restricción del tiempo en cama

Consiste en disminuir el tiempo en cama al número de horas que el paciente considera duerme, sin que llegue a ser menor de 5 h. Por ejemplo, si un paciente permanece

Cuadro 26-1. Algunas normas de higiene del sueño

1. Evitar los estimulantes del sistema nervioso (p. ej., cafeína, nicotina) varias horas antes de la hora de acostarse
2. No ingerir alcohol cerca de la hora de acostarse, porque éste fragmenta el sueño
3. Realizar ejercicio regularmente (de preferencia al final de la tarde o temprano en la noche)
4. Terminar de cenar unas 2 h antes de la hora de acostarse
5. Mantener, en lo posible, un ambiente acogedor en su dormitorio
6. En lo posible utilizar un colchón y almohadas confortables
7. Cubrir el reloj y evitar estar mirando la hora

ce en cama 9 h y considera que duerme 5½ h, entonces se le prescribirá un horario en cama de 5½ h. Si se logra una adecuada consolidación del sueño, es decir lograr una eficiencia de sueño superior a 85% (eficiencia del sueño = tiempo total dormido/tiempo total en cama × 100%), el tiempo en cama se puede incrementar en 15 min por semana, hasta que la eficiencia del sueño empiece a ser más baja de 85%, momento en el cual no se debe permitir aumentar más el tiempo en cama. Este método mejora la continuidad del sueño porque se produce privación de sueño, lo que va a facilitar la conciliación del mismo y por ende disminuye la ansiedad anticipatoria al inicio de la noche. Se debe tener precaución al aplicar esta terapia en pacientes que presenten somnolencia diurna excesiva, en los que tengan trastorno bipolar y en aquellos que operen maquinaria pesada o vehículos, ya que la somnolencia puede comprometer su seguridad y la de otros. Recientemente se han publicado algunos trabajos que cuestionan el beneficio de esta terapia, ya que la restricción del tiempo óptimo de sueño produce cambios neurocognitivos como dificultad en la atención, lentificación en la memoria de trabajo y un efecto depresivo (Banks S, 2007)

Terapia estímulo-control

Esta terapia consiste en una serie de instrucciones diseñadas a asociar la hora de acostarse (cama) y el medio ambiente (dormitorio) con el sueño y establecer un horario regular de sueño-vigilia. Como primera instrucción se debe recomendar al paciente, que se acueste a dormir o vaya a la cama solamente cuando esté somnoliento. Debe levantarse de la cama si no puede conciliar el sueño y realizar actividades que sean monótonas y relajantes, y levantarse a la misma hora en la mañana, esto quiere decir temprano incluyendo los fines de semana. Por último se debe recomendar evitar la toma de siestas durante el día, a pesar de que el paciente se sienta somnoliento. Aunque la terapia estímulo-control y la restricción del tiempo en cama, parecen simples, en realidad se requiere de un gran esfuerzo por parte del paciente.

Terapia cognitiva

El insomnio es con frecuencia exacerbado por preocupaciones excesivas acerca del trastorno del sueño y de las consecuencias que se derivan al día siguiente, lo que aumenta el alertamiento y por consiguiente interfiere con el sueño. La terapia cognitiva está dirigida a contrarrestar este ciclo vicioso. Una vez que se identifica el

patrón de pensamiento disfuncional, el médico ofrece una interpretación alternativa. Los puntos específicos a intervenir pueden incluir expectativas irreales ("debo dormir 8 h") y amplificación de las consecuencias del insomnio ("el insomnio puede producir consecuencias serias sobre mi salud").

Aunque la terapia cognitiva formal requiere de tiempo y entrenamiento, hay algunos mensajes simples que se deben comunicar al paciente acerca de las expectativas y percepciones causadas por el insomnio. A continuación se mencionan algunos de ellos:

- Resaltar que aun los buenos dormidores no siempre obtienen 8 h de sueño.
- No se debe culpar al insomnio de todos los contratiempos que se presenten a lo largo del día, hay que buscar otros causantes.
- Aunque el sueño ocupa cerca de un tercio de su vida, no permita que sea la única preocupación de su existencia.
- Debe desarrollar tolerancia a los efectos del insomnio. Reorganice su horario, pero no cancele actividades planeadas.

Técnicas de relajación

Cuando el estrés y la ansiedad contribuyen al trastorno del sueño, la relajación puede ser un aditivo útil a los otros procedimientos cognitivos. Algunas técnicas de relajación (relajación muscular progresiva) buscan reducir el despertar somático, mientras que otras buscan enfocar la atención (meditación, técnicas de imágenes), reduciendo el despertar mental debido a preocupaciones o a la intrusión de pensamientos negativos. La mayor parte de las técnicas de relajación son útiles en el manejo del insomnio, pero no son indicadas para todos los pacientes.

El éxito de la terapia no farmacológica depende de la motivación y voluntad del paciente para llevar a cabo las técnicas ofrecidas por el terapeuta. Aunque la terapia conductual en general es bien aceptada, consume más tiempo y requiere de mayor esfuerzo que el tratamiento farmacológico.

Para optimizar el resultado del tratamiento es necesario mantener un seguimiento cercano después de la evaluación inicial para vigilar el progreso, proveer guías y respaldo a los pacientes que enfrentan dificultades con el tratamiento. La eficacia de la terapia conductual ha sido bien documentada, la mayoría de los pacientes reducen sus síntomas por lo menos en 50% y algunos estudios muestran que cerca de 30% obtienen remisión total del insomnio. La terapia conductual facilita la discontinuación de los fármacos hipnóticos, si el paciente lo desea. También puede ser combinada con el tratamiento farmacológico aprovechando una mejoría más inmediata con los medicamentos y más sostenida con el tratamiento no farmacológico.

Tratamiento farmacológico del insomnio

Es muy frecuente que los pacientes con insomnio reciban tratamiento farmacológico por periodos prolongados, pero lo llamativo es que hasta el momento hay muy pocos es-

tudios en los que se evalúe la eficacia y seguridad a largo plazo de muchos de estos fármacos (Walsh J, 2007). Evidencia preliminar sugiere que aquellos con insomnio grave y con trastornos psiquiátricos concomitantes, tienen mayor probabilidad de sufrir insomnio crónico y a su vez utilizar tratamiento farmacológico a largo plazo.

Aunque no se ha establecido que las consecuencias derivadas del insomnio se prevengan con el tratamiento, existe evidencia que sugiere que el tratamiento farmacológico a largo plazo disminuye la percepción de las alteraciones funcionales asociadas con el insomnio. Entre mayor sea el impacto que produce el insomnio mayor es la tendencia a utilizar el tratamiento farmacológico.

En los pacientes con insomnio crónico, es importante determinar si existen otras condiciones como depresión, ansiedad, dolor crónico o síndrome de piernas inquietas (SPI). Tales trastornos ocurren en un alto porcentaje de pacientes con insomnio crónico y deberán ser tratados específicamente. Estudios recientes han mostrado que en un porcentaje significativo, el tratamiento específico de estas condiciones no mejora el insomnio asociado, y por tanto, se recomienda se traten ambas condiciones en forma simultánea.

Cuando se vaya a iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta algunas condiciones médicas que se pueden agravar o interferir con esta terapia. A continuación se mencionan algunas de estas condiciones.

Apnea del sueño

Los fármacos sedantes pueden agravar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), ya que los episodios apneicos se prolongan, la desaturación es mayor y los despertares que acompañan a las apneas, que son una respuesta fisiológica, pueden bloquearse por este tipo de medicamentos. Este impacto negativo es más prominente durante el sueño MOR, ya que los episodios apneicos tienden a ser de mayor duración.

Demencia

En los pacientes con demencia, los hipnóticos pueden aumentar los periodos de confusión y agitación que tienden a ocurrir al final de la tarde e inicio de la noche, condición que se conoce como *sundown*. Algunos autores sostienen que los hipnóticos tienden a ser menos efectivos para el manejo del insomnio en este grupo de pacientes que los antipsicóticos atípicos.

Enfermedad renal o hepática

Los fármacos que se utilizan en el manejo del insomnio difieren en los mecanismos de eliminación. Por ello, en presencia de enfermedad renal o hepática, algunos se eliminan más lentamente, lo que lleva a un incremento de los efectos secundarios y duración de su acción. La elección del medicamento debería hacerse, basándose en la vía de eliminación principal que tenga este fármaco y la alteración que pueda tener el paciente. En general se recomienda la dosis más baja efectiva.

Paciente anciano

En este grupo de pacientes es frecuente que se encuentre alteración hepática o renal, o una combinación de las

dos, lo que lleva a que el metabolismo de los medicamentos hipnóticos sea más lento, por consiguiente, se recomiendan dosis bajas de los hipnóticos.

Embarazo y lactancia

Los fármacos hipnóticos en lo posible deberán evitarse en este grupo de pacientes. Se han reportado casos de malformaciones congénitas secundarias al uso de algunas benzodiazepinas.

Tendencia a la adicción

La tendencia de abuso y adicción a los fármacos que se utilizan en el tratamiento del insomnio parece ser poco frecuente y limitada a pacientes con antecedentes de abuso a múltiples drogas. Además, la mayoría de los pacientes con insomnio toman medicamentos con propósito terapéutico y no recreacional. Si hay pérdida aparente de la efectividad terapéutica a través del tiempo (tolerancia), es importante indagar otras razones que expliquen este fenómeno, como tener en cuenta un nuevo evento estresante, el desarrollo de una nueva enfermedad o empeoramiento de una condición preexistente, el uso de nuevos fármacos, los cambios en el horario sueño-vigilia, los cambios en el horario de administración del medicamento, entre otros. En aquellos individuos en quienes hay razones para considerar que se ha desarrollado tolerancia al hipnótico, es mejor tener en cuenta otro tipo de tratamiento que incrementar la dosis, debido a que se aumenta el riesgo de efectos secundarios, incluido el fenómeno de dependencia.

A continuación se resume la información de los cuatro grupos de fármacos que se utilizan en el tratamiento del insomnio: las benzodiazepinas, los hipnóticos no benzodiazepínicos, los antihistamínicos y los antidepresivos.

Fármacos para el tratamiento del insomnio

- **Antidepresivos:** una práctica muy frecuente es la prescripción de antidepresivos por periodos prolongados para el tratamiento del insomnio, porque se asume una mayor seguridad debido al bajo riesgo de dependencia y abuso. En el cuadro 26-2 se enumeran algunas características de estos fármacos. Ha habido especulación acerca del incremento en el uso de estos medicamentos, en especial los primeros tres listados en el cuadro, dado que su uso para la indicación inicial, manejo de la depresión, ha declinado sustancialmente.

El efecto sedante de los antidepresivos tricíclicos ha sido bien establecido a dosis altas y en pacientes con trastornos afectivos; sin embargo, son muy escasos los estudios a dosis bajas en pacientes con insomnio primario (Mendelson WB, 2005). Con trazodona hay un estudio placebo-controlado, en pacientes con insomnio primario en el que se mostró que el grupo que recibía trazodona, no mostraba diferencia comparándolo con el grupo placebo después dos semanas.

La seguridad de este grupo de fármacos en dosis bajas y a largo plazo no ha sido bien estudiada. En general, producen sedación diurna ya que su vida media es mayor que el tiempo de sueño y tienen efectos cardiovasculares importantes que se hacen más evidentes en el paciente anciano. La revisión de la literatura

Cuadro 26-2. Propiedades farmacológicas de antidepresivos sedantes
($t_{\text{máx}}$: tiempo de máxima concentración; $t_{1/2}$: vida media)

Medicamento	Clase	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Dosis antidepressiva	Dosis hipnótica
Doxepina	Tricíclico	2 a 8	20 (10 a 30)	100 a 300	25 a 150
Amitriptilina	Tricíclico	2 a 8	30 (5 a 45)	100 a 300	25 a 100
Trazodona	Fenilpiperazina	1 a 2	9 (3 a 14)	200 a 600	25 a 150
Nefazodona	Fenilpiperazina	1	3 (6 a 18)	150 a 450	50 a 150
Mirtazapina	Noradrenérgico, serotoninérgico	1 a 3	25 (13 a 40)	15 a 45	15 a 30

sugiere riesgo de hipotensión con síncope, arritmia cardíaca y exacerbación de episodios isquémicos. Un efecto secundario a considerar es la posibilidad de desencadenar glaucoma.

- **Antihistamínicos:** los antihistamínicos son los ingredientes más comunes en una gran cantidad de medicamentos de venta libre y que se presentan como útiles en el tratamiento del insomnio. Existe evidencia que muestra que la eficacia de este grupo de fármacos se pierde después de pocos días de tratamiento, lo que sugiere que su uso a largo plazo no es adecuado.
- **Benzodiazepinas (BZD):** los fármacos aprobados por la FDA para el manejo del insomnio son los agonistas de los receptores benzodiazepínicos. Dentro de esta categoría se consideran las BZD (flurazepam, temazepam, triazolam, quazepam, estazolam) y las "no benzodiazepinas" (zolpidem, zaleplón, zopiclona, eszopiclona) (cuadro 26-3).

Estos fármacos se han considerado entre los más seguros en la práctica clínica, ya que tienen un amplio rango de seguridad. Las BZD aumentan los efectos del GABA al interactuar con varios subtipos de receptores GABA_A. Debido a esta relativa falta de selectividad por el receptor, el rango de efectos clínicos es más amplio que los fármacos del grupo no BZD. El flurazepam fue la primera BZD utilizada en el manejo del insomnio, pero debido a su larga vida y que se acumula con dosis repetidas ha dejado de ser utilizada para esta condición. A pesar de que las BZD han sido los medicamentos con mayor prescripción en el tratamiento del insomnio

desde el decenio de 1960-69, existe sólo un estudio en el que se analizan los riesgos y beneficios de el tratamiento a largo plazo. Éste se llevó a cabo con temazepam, a dosis entre 7.5 y 30 mg en un grupo de 20 pacientes. Los pacientes reportaron mejoría en su capacidad para mantener el sueño después de dos meses de utilizar el medicamento todas las noches.

- **No benzodiazepinas:** los fármacos no benzodiazepínicos actúan en el mismo sitio de las BDZ, pero no están estructural o químicamente relacionados con éstas.

A diferencia de las BZD, estos nuevos medicamentos tienen un efecto hipnótico más notable porque se unen selectivamente a la unidad α del receptor GABA_A. Esta subunidad se considera es la que media el efecto hipnótico y la especificidad de subunidad, confiere un perfil de mayor seguridad para este grupo de medicamentos.

El zolpidem es una imidazopiridina que se absorbe rápidamente, y cuya concentración pico se obtiene después de 1.6 h. La absorción se disminuye con el alimento, no tiene metabolitos activos y se elimina por vía renal.

La zopiclona es una ciclopirrolona, que interactúa con el receptor GABA_A pero al parecer en un dominio diferente al de las BZD. Produce dos metabolitos, uno de ellos es la eszopiclona, un isómero de la zopiclona.

Se han llevado a cabo estudios a largo plazo con zolpidem, zaleplón y eszopiclona. Estos estudios ofrecen una evidencia atractiva en el sentido que el tratamiento a largo plazo puede ser llevado a cabo en forma efec-

Cuadro 26-3. Características de los agonistas de receptores benzodiazepínicos utilizados en el insomnio

Hipnótico (BZD)	Vida media (h)	Inicio de acción (min)	Receptor	Dosis (mg)
Triazolam	2 a 6	2 a 30	No selectivo	0.125, 0.25
Temazepam	8 a 20	45 a 50	No selectivo	15, 30
Clonazepam	30 a 40	Intermedio	No selectivo	0.5 a 2
No hipnótico (BZD)				
Eszopiclona	5 a 7	Intermedio	No selectivo	2 a 3
Zolpidem	1.5 a 2.4	Rápido	GABA _A , α_1	5 a 10
Zopiclona	5 a 6	Intermedio	No selectivo	7.5 a 3.5
Zaleplón	1	Rápido	GABA _A , α_1 , γ_3	5 a 10
Indiplon	1 a 1.5	Rápido	GABA _A , α_1	15

tiva y segura (Walsh JK, 2000). Con indiplon se han realizado estudios pero la mayor parte son a corto plazo.

- **Otros fármacos:** una variedad de fármacos diferentes a las BZD se utilizan, como los hipnóticos. Además de los mencionados antes algunos antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina) con relativa frecuencia son utilizados en pacientes con insomnio particularmente en depresión grave, en psicosis o en demencia. Estos antipsicóticos son antagonistas de los receptores H_1 lo que explicaría su efecto sedante. La olanzapina tiene efectos sobre los receptores de la serotonina, además tiene actividad antimuscarínica, antihistamínica y es antagonista α -adrenérgico. La quetiapina, al igual que la olanzapina es antagonista de los receptores $5-HT_{2A}$ y tiene un efecto antagonista más potente sobre los receptores dopamina D_2 , también actúa como antagonista de los receptores H_1 y $\alpha-1$. La olanzapina (dosis: 2 a 20 mg) tiene una vida media larga (20 a 50 h) y toma varias horas para alcanzar niveles terapéuticos. La quetiapina (dosis: 25 a 200 mg) alcanza niveles plasmáticos en 1.5 h y tiene una vida media de 6 h. Ambos pueden producir hipotensión. La olanzapina se ha asociado con aumento de peso e intolerancia a la glucosa. Estos fármacos se deben reservar para el tratamiento de individuos con trastornos psiquiátricos mayores e insomnio coexistente.

El ramelteon es un agonista de los receptores de melatonina MT_1/MT_2 , que ha sido estudiado para el tratamiento del insomnio y trastornos de los ritmos circadianos. Este fármaco tiene poca afinidad por los receptores MT_3 , lo que disminuye los efectos secundarios. Los estudios sugieren que su mecanismo de acción está dado, a través de los receptores MT_1/MT_2 ubicados a nivel del núcleo supraquiasmático. En una publicación reciente en la que se revisan diversos estudios en los que se ha utilizado el ramelteon, los autores concluyen que este fármaco representa una opción para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para iniciar el sueño (Borja NL, 2006). No se debe administrar en pacientes con enfermedad hepática o que estén recibiendo fluvoxamina. El ramelteon se ha asociado con disminución en los niveles de testosterona e incremento en los niveles de prolactina. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, somnolencia y vértigo.

Por desgracia no existe un protocolo a seguir que indique cual esquema farmacológico es el más apropiado para un paciente determinado. La principal indicación para el uso de medicamentos hipnóticos es el insomnio situacional (agudo), que con frecuencia se desencadena a partir de una situación estresante aguda, durante el desarrollo de una enfermedad, durante la hospitalización, ante la presencia de cambios en el ambiente o en el horario de sueño (p. ej., *jet lag*, síndrome por cambio de horario). En el insomnio crónico o persistente, un curso de hipnóticos está indicado para romper el ciclo de insomnio y el estrés emocional que éste conlleva. En aquellos pacientes que no responden a la terapia cognitiva-comportamental, los hipnóticos son una buena alternativa.

Hay tres condiciones que deben considerarse con el uso tanto de las BZD como de las no BZD. La primera es la

relacionada con la presentación de amnesia anterógrada que ocurre con estos fármacos; si este fenómeno se observa, el médico deberá disminuir la dosis e instruir al paciente para que tome el medicamento únicamente en el momento de acostarse. El segundo punto a considerar, es el insomnio de rebote, caracterizado por empeoramiento de éste, al discontinuar el medicamento súbitamente. Se presenta más seguido con una BZD de corta duración. Si un paciente está recibiendo dosis altas de hipnótico por un periodo prolongado, la dosis deberá disminuirse en forma paulatina. Finalmente el tratamiento con hipnóticos está contraindicado en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol.

Los hipnóticos están contraindicados en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño grave, en mujeres embarazadas, en individuos que están de guardia (enfermeras, médicos, bomberos, entre otros) y que necesiten despertarse rápidamente e ir a trabajar durante las horas usuales de sueño. El uso de estos medicamentos debe ser vigilado de cerca en pacientes de edad, en aquellos con enfermedad hepática, renal o pulmonar, y los que tienen enfermedades psiquiátricas graves como psicosis o trastornos de la personalidad.

Cuando se instaure el tratamiento farmacológico es útil que se tomen en forma adicional o paralela, medidas no farmacológicas y que dentro del plan de seguimiento se hagan pruebas para discontinuar el tratamiento.

Síndrome de piernas inquietas

Aunque el síndrome de piernas inquietas (SPI) se considera parte de los trastornos del grupo VI de la actual clasificación, se describirá dentro del grupo de insomnio ya que el síntoma presentado con más frecuencia por este grupo de pacientes es la dificultad para iniciar el sueño. El SPI es un trastorno sensitivo-motor que puede llegar a ser incapacitante. Estudios epidemiológicos sugieren que de 7 a 10% de la población general lo padece. La incidencia en mujeres es el doble que en varones y es mayor en pacientes con deficiencia de hierro, mujeres en embarazo o en aquellos con enfermedad renal terminal. Varias condiciones neurológicas están ligadas con el SPI, la degeneración espinocerebelosa, la estenosis espinal, las radiculopatías lumbosacras y la enfermedad de Parkinson.

El SPI idiopático tiene un componente familiar importante lo que sugiere una base genética para este trastorno (Stefansson H, 2007). Existen estudios preliminares que sugieren que el SPI puede estar asociado a alteraciones en genes de los cromosomas 12 y 14 en algunas familias. El antecedente familiar es más frecuente en pacientes con inicio temprano de la enfermedad (< 45 años), mientras que el SPI con inicio en edad avanzada se asocia con neuropatías u otras condiciones médicas y tiene un patrón de evolución más rápido.

La mayor parte de los trabajos se han enfocado en los sistemas dopaminérgicos y el hierro. El hecho de que con la administración de levodopa se presente mejoría en cerca de 90% de los pacientes ha llevado a suponer una anomalía en este sistema y varios estudios con RM cerebral y tomografía axial computarizada con emisión de positrones sugieren una anomalía en el sistema

nigroestriado. La función del hierro también se ha sospechado con base en su beneficio terapéutico y en estudios con RM de cerebro y necropsias.

Manifestaciones clínicas

Hay cuatro criterios esenciales para establecer el diagnóstico del SPI (cuadro 26-4). El síntoma central del SPI es la necesidad incontrolable o urgencia de mover las piernas, que a menudo impide al paciente mantener las piernas quietas. La sensación es difícil de describir, algunos utilizan descripciones como animalitos que suben por las piernas, cosquilleo o corrientazos eléctricos. En la mayor parte de los casos la sensación es profunda y no confortable, más que dolorosa, a veces el dolor es el síntoma predominante. Aunque las piernas son las que se afectan al inicio, en la medida que la enfermedad evolucione, se pueden afectar otras partes del cuerpo como las extremidades superiores y el tronco.

Los síntomas se manifiestan cuando el paciente está en reposo. En efecto, entre más confortable se esté, mayor es la probabilidad de que los síntomas aparezcan. No debe asociarse con una posición determinada, porque esto indica una lesión muscular, compresión de nervio periférico u otra condición. En la medida que el paciente permanezca en reposo, la urgencia para moverse se incrementa hasta que el enfermo tiene que levantarse y caminar, lo que alivia los síntomas. Algunos frotan las piernas o utilizan baños calientes para contrarrestar la sensación.

En la mayor parte de los casos, los pacientes al inicio presentan los síntomas en las horas de la noche, durante el día el paciente está "protegido" del SPI. Con la evolución de la enfermedad los síntomas se hacen más frecuentes, hasta llegar a presentarse todas las noches y extenderse al día. En algunas ocasiones los síntomas desaparecen espontáneamente y años después se presentan de nuevo.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con dolor crónico con frecuencia describen sensación de inquietud e inconformidad en las extremidades; sin embargo, no presentan el patrón circadiano del SPI y el movimiento no alivia los síntomas completamente. Una condición rara, pero que semeja al SPI es la acatisia hipotensiva (Cheshire WP, 2000). Estos pacientes, que presentan falla autonómica, se quejan de inconformidad en las piernas, al permanecer sentados por

periodos prolongados, condición que se alivia al descruzar o cruzar las piernas. A diferencia del SPI, los síntomas se presentan cuando la persona está sentada, no acostada, no afecta el sueño ni toma el patrón circadiano del SPI. Cualquier medicamento con propiedades anti-dopaminérgicas, antieméticos o antipsicóticos, induce o agrava el SPI. Los inhibidores de la recaptura de la serotonina, los antidepresivos tricíclicos y algunos de los medicamentos de venta libre que contienen antihistamínicos pueden agravar o inducir el SPI. Se debe tener en cuenta que éste, puede coexistir con otras condiciones, como neuropatías o artritis y que éstas pueden agravarse mutuamente.

Estudios complementarios

Cuando la historia clínica o la exploración física revelan una posible causa para el SPI, ésta debe ser investigada. Si existe sospecha de polineuropatía se recomienda estudiar la función tiroidea, la glucemia, los niveles de vitamina B₁₂, B₆, y ácido fólico, la función renal y la realización de una electromiografía y velocidades de conducción, de las extremidades inferiores. Los niveles de ferritina y saturación de la transferrina deberán solicitarse en todos los pacientes con SPI. Niveles de ferritina por debajo de 50 µg/L se han correlacionado con aumento en la gravedad de los síntomas, disminución en la eficiencia del sueño y aumento en el índice de movimientos periódicos de las piernas (Sun ER, 1998).

Tratamiento

Para planear la estrategia terapéutica debe tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad, su frecuencia de presentación, la presencia de dolor y los efectos secundarios de los medicamentos que el paciente toma y de los que se van a prescribir (Earley C, 2003)

En casos leves o intermitentes se pueden explorar algunas técnicas comportamentales como masajes, ejercicios de estiramiento o baños con agua tibia a caliente. Se debe evitar todo aquello que agrava el SPI como la ingestión de cafeína, el consumo de nicotina y algunos de los fármacos anteriormente mencionados.

En aquellos pacientes con deficiencia de hierro, se recomienda prescribir 50 a 65 mg de hierro elemental por dosis, y deben recibir entre 1 a 3 dosis por día, según la deficiencia. Para mejorar su absorción el medicamento debe tomarse con el estómago vacío y 200 mg de vitamina C, simultáneamente. Uno de los efectos secundarios más comunes es el estreñimiento. La meta es alcanzar niveles de ferritina entre 50 a 60 µg/L. Para evitar hemocromatosis subyacente no se debe administrar hierro en pacientes con saturación de la transferrina por encima de 45%.

Los agentes dopaminérgicos han mostrado una eficacia mayor de 90% en estudios controlados, aleatorios. La carbidopa y levodopa se recomiendan para tratamiento intermitente o como profilaxis durante actividades sedentarias prolongadas como al viajar, o asistir a reuniones o eventos prolongados.

Para la prescripción diaria se recomiendan los agonistas de la dopamina como el ropinirol, el pramipexol o la pergolida. Los tres tienen una eficacia similar, su vida

Cuadro 26-4. Criterios para el diagnóstico del SPI

Criterios esenciales

1. Urgencia de movimiento
2. Inicio o exacerbación con el reposo
3. Mejoría con el movimiento
4. Inicio o empeoramiento en la noche

Características clínicas adicionales

1. Trastorno del sueño
2. Movimientos periódicos de las piernas
3. Respuesta al tratamiento dopaminérgico
4. Historia familiar
5. Exploración física normal

media es de 6 a 16 h, lo que permite una respuesta más prolongada. Estos agentes se deben prescribir 1 a 2 h antes de que se presenten los síntomas. Dentro de los efectos secundarios más comunes se incluyen náuseas y vómito, insomnio, alucinaciones, congestión nasal y retención de líquidos. Se ha reportado somnolencia diurna secundaria a estos medicamentos, en pacientes con enfermedad de Parkinson. La pergolida es un derivado del cornezuelo de centeno y por consiguiente tiene riesgo de producir fibrosis del pericardio y de las válvulas cardíacas.

Un efecto secundario observado con frecuencia en pacientes con agonistas de la dopa es el desplazamiento de los síntomas durante el día, lo que se ha denominado "de aumento". El incremento en la dosis se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar el fenómeno de aumento e incluso favorece la presentación de los síntomas a lo largo de todo el día. La levodopa se ha asociado con este fenómeno hasta en 82% de los paciente y con los agonistas de la dopa se ha reportado entre 20 y 30%. Una vez que se inicia el patrón de aumento se debe discontinuar el agente dopaminérgico. Cambiar a otro agente dopaminérgico no elimina la posibilidad de presentar el fenómeno de aumento. Si ocurre este fenómeno con el segundo agente dopaminérgico, se debe cambiar a uno de diferente clase. Algunos pacientes presentan dicho fenómeno en la forma de extensión de los síntomas de las piernas hacia las extremidades superiores y el tronco.

Los opioides han mostrado ser eficaces en el tratamiento del SPI, con riesgo limitado de adicción y a diferencia de los agentes dopaminérgicos, el fenómeno de aumento no se ha reportado. Se deben considerar como medicamentos de primera línea si las disestesias dolorosas son muy prominentes. Debido a que la codeína, la oxicodona y la hidrocodona tienen una vida media cercana a 4 h, se requiere de dosificación frecuente. Si se necesita de opiáceos de mayor duración, se puede considerar la metadona o parches de fentanil.

Dentro del uso de anticonvulsivantes algunos autores recomiendan el uso de la gabapentina, la pregabalina o la lamotrigina. La gabapentina se recomienda como tratamiento alterno cuando se presentan síntomas percibidos como dolor en pacientes con neuropatía periférica. Por último es necesario mencionar las benzodiazepinas, y una de las más utilizadas es el clonazepam.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño representan una causa frecuente y subdiagnosticada de somnolencia excesiva. Dentro de este grupo se destacan aquellos que inducen incremento en la resistencia de las vías aéreas superiores y que conforman un espectro de anomalías respiratorias (figura 26-6) en los que se incluye: el ronquido primario, el síndrome de resistencia de la vía aérea superior (SRVAS), la hipoventilación obstructiva y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). En el presente capítulo se hará referencia al SAHOS ya que es el que ha tenido mayor importancia en los últimos años.

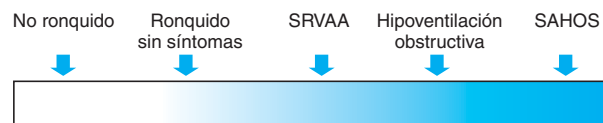


Figura 26-6. Anormalidades respiratorias relacionadas con incremento en la resistencia de las vías aéreas superiores, que conforman un *continuum* que va desde el ronquido primario hasta SAHOS.

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

El SAHOS es una condición clínica que afecta entre 2 a 4% de la población general (Young T, 1993). Se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de las vías aéreas superiores que ocurren durante el sueño, y como resultado se producen apneas recurrentes. Estos episodios apneicos se acompañan de incremento en la presión negativa intratorácica, hipoxemia, hipercapnia, elevación transitoria en la presión arterial y microdespertares (Redline S, 1998). Debido al poco conocimiento que existe sobre esta entidad entre los médicos y el público en general, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con esta patología son diagnosticados y tratados adecuadamente (Strollo P, 1996).

Patogénesis

El colapso parcial o total de las vías aéreas superiores durante el sueño es la alteración fisiopatológica fundamental de este síndrome y se puede presentar en uno o varios niveles, siendo la orofaringe el sitio más frecuente de obstrucción. Como resultado de la apnea se produce hipoxia e hipercapnia progresivas hasta que se desencadena un microdespertar y se restablece la permeabilidad de las vías aéreas superiores. El paciente retorna al sueño y esta secuencia de eventos se repite a lo largo de toda la noche, lo que ocasiona una marcada fragmentación del sueño (figura 26-7).

La disfunción de las vías aéreas superiores y los sitios específicos de obstrucción están determinados por el tono neuromuscular subyacente, la sincronía de los músculos de las vías aéreas superiores y el estado de sueño. Por lo general, los episodios de apneas son más prolongados durante el sueño MOR debido a la hipotonía generalizada que lo caracteriza. El factor que lleva al colapso de las vías aéreas altas es la generación de presión intratorácica

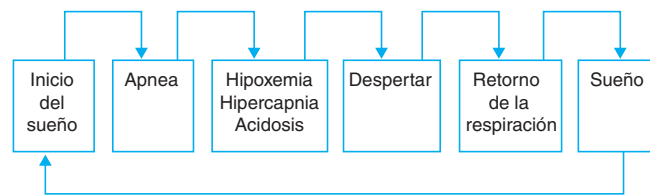


Figura 26-7. Secuencia de eventos que se presentan en un paciente con SAHOS (Phillipson, 2001).

negativa aumentada, que durante la inspiración excede la capacidad de los músculos dilatadores para mantener la permeabilidad de las vías.

El diámetro de las vías aéreas superiores está determinado por los tejidos blandos y las estructuras óseas que las rodean. En obesos, el exceso de tejido adiposo en el cuello predispone a estrechez de las vías aéreas. Los pacientes no obesos presentan hipertrofia de amígdalas o anomalías craneofaciales que predisponen a la obstrucción de las vías aéreas.

El paladar blando está expuesto a traumatismo vibratorio recurrente (ronquido) y a una alta presión inspiratoria negativa, lo que ocasiona alargamiento del paladar blando debido a la retracción y engrosamiento originado por edema. Por consiguiente, es posible que los cambios en el paladar blando de los pacientes con SAHOS sea una consecuencia de respirar contra una resistencia elevada en las vías aéreas superiores en vez de ser la causa.

Manifestaciones clínicas

El estrechamiento de las vías aéreas superiores durante el sueño desencadena el ronquido que por lo general es fuerte y se presenta casi todas las noches. En la mayoría de los pacientes el ronquido antecede el desarrollo del SAHOS durante varios años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con ronquido no presentan SAHOS, por tanto, el ronquido como único síntoma y en ausencia de otros síntomas, no amerita estudios adicionales. Otro síntoma muy frecuente es la somnolencia excesiva durante el día, que se considera es secundaria a la fragmentación del sueño desencadenada por los episodios apneicos y a la consecuente disminución del sueño profundo. Sin embargo, este síntoma es subestimado debido a que se presenta durante meses o años y, por tanto, el paciente lo considera normal. Varios estudios han mostrado que conductores de vehículos que padecen de SAHOS presentan entre 2 a 7 veces más accidentes automotores que los conductores control (Teran-Santos J, 1999), siendo la somnolencia excesiva el factor causante del incremento en la accidentalidad. Otros síntomas asociados al SAHOS incluyen cefalea matinal, alteraciones en la memoria, dificultad en la concentración y trastornos de la personalidad. La cefalea matinal quizá es causada por vasodilatación de los vasos intracraneales, inducida por la hipercapnia que se presenta durante el sueño. Los factores de riesgo documentados para el SAHOS incluyen sexo masculino, edad mayor de 40 años, ronquido, sobrepeso e hipertensión arterial.

Los datos en la exploración física encontrados con más frecuencia son la retrognatia, las amígdalas hipertroficadas, un índice de masa corporal elevado, hipertensión arterial y diámetro del cuello aumentado. Los jóvenes de ascendencia afroamericana en comparación con grupos de pacientes caucásicos, tienen mayor riesgo de presentar SAHOS más grave y el diagnóstico se hace más temprano en ellos.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se deben incluir otros trastornos respiratorios durante el sueño como el síndrome

de apnea central, el SRVAS, y el ronquido primario. En pacientes que consultan por somnolencia excesiva durante el día, debe realizarse un diagnóstico diferencial con trastornos como narcolepsia, hipersomnia idiopática, movimientos periódicos de las piernas y síndrome de sueño insuficiente. En casos de tos, disnea o sensación de ahogo durante el sueño, debe descartarse asma nocturna, insuficiencia cardíaca congestiva, ataques de pánico y laringospasmo relacionado con el sueño.

Estudios complementarios

La prueba de oro para el diagnóstico del SAHOS es la PSG. Durante la PSG de un paciente con SAHOS se observan episodios recurrentes de apneas, acompañados de desaturación arterial, microdespertares y periodos de bradicardia al final de la apnea (figura 26-8). Es posible cuantificar la gravedad de la patología de acuerdo al número de apneas e hipopneas que se presentan por hora (índice de apneas-hipopneas, IAH). De forma arbitraria se considera un IAH menor de cinco como normal, de 5 a 15 como un SAHOS leve, de 15 a 30 como moderado, y mayor de 30 como grave.

A continuación se listan algunas recomendaciones para realizar la PSG en pacientes con sospecha del SAHOS (Kushida CA, 2006):

- Confirmar el diagnóstico de SAHOS.
- Evaluar la gravedad del trastorno respiratorio durante el sueño, que servirá como guía para el tratamiento futuro.
- Titular la presión positiva continua en las vías aéreas (PPCVA, véase más adelante).

Complicaciones del SAHOS

Los pacientes con SAHOS tienen mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares como hipertensión arterial, arritmia cardíaca, hipertensión pulmonar, insuficiencias ventriculares izquierda y derecha, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular (Shahar E, 2001).

La prevalencia de hipertensión arterial es mayor en pacientes con SAHOS; asimismo, los pacientes hipertensos presentan una mayor prevalencia de SAHOS. Un estudio transversal realizado en 73 231 enfermeras entre los 40 y 65 años de edad, mostró mayor prevalencia de hipertensión arterial entre el grupo de enfermeras roncadoras (Hu FB, 1999). El estudio prospectivo de Wisconsin (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) mostró la asociación entre la gravedad del SAHOS y el desarrollo de hipertensión arterial durante cuatro años de seguimiento, dato independiente de otros factores de riesgo conocidos para hipertensión arterial (Peppard P, 2000). En pacientes con SAHOS se ha encontrado niveles elevados de catecolaminas, endotelinas y disminución de óxido nítrico, factores que favorecen el desarrollo de hipertensión arterial. Desde el punto de vista clínico el SAHOS debe considerarse en pacientes con hipertensión arterial refractaria, particularmente en obesos y en aquellos que no presenten disminución en la presión arterial nocturna (*nondippers*).

Las arritmias descritas más a menudo en asociación al SAHOS son la bradiarritmia sinusal grave y el bloqueo A-V (figura 26-8). La obesidad y la presencia del SAHOS

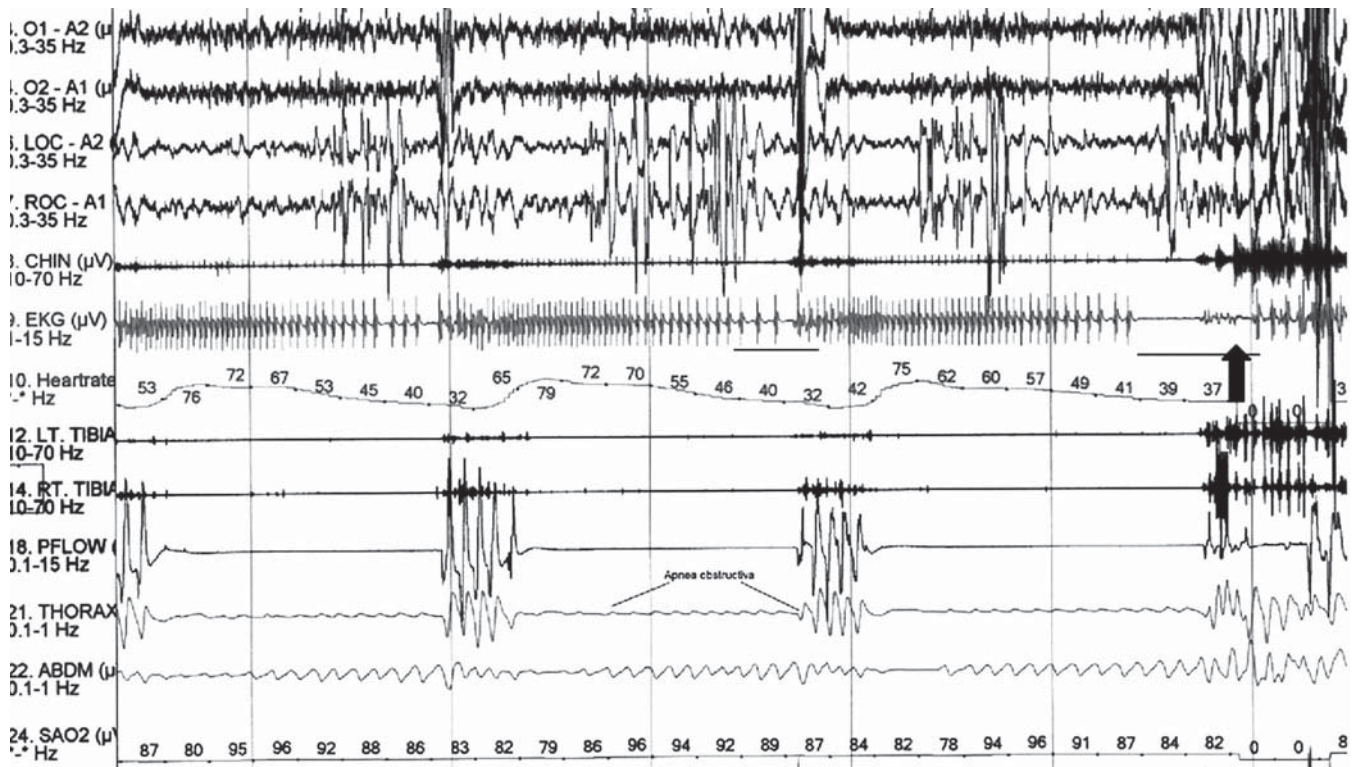


Figura 26-8. Aparte de la PSG, que muestra apneas obstructivas recurrentes que desencadenan desaturación I, bradicardia con asistolia al final del tercer episodio apneico (flecha).

son factores de riesgo independientes para una fibrilación auricular incidental en sujetos menores de 65 años (Gami A, 2007). Un estudio con 45 pacientes con SAHOS y arritmia, mostró que en 7 de los 8 pacientes en los que se identificó una arritmia patológica con presentación exclusivamente en la noche, se corrigió adecuadamente la arritmia con el uso de la presión positiva continua en las vías aéreas (PPCVA), (Harbison J, 2000). Otros autores han encontrado asociación similar entre el SAHOS y la arritmia nocturna (Mehra B, 2006).

Una evidencia reciente (Javaheri S, 1998) sugiere que el SAHOS tiene efectos patológicos sobre el corazón insuficiente y está asociado con un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). El SAHOS produce sobrecarga en el ventrículo izquierdo por aumento en la presión negativa intratorácica durante el esfuerzo inspiratorio, también se presenta aumento en la precarga y congestión pulmonar por aumento en el retorno venoso. Por consiguiente el SAHOS ocasiona efectos adversos más marcados en individuos con ICC que en aquellos con función cardiaca normal. El SAHOS puede originar síntomas como disnea paroxística nocturna, sueño no reparador, hipersomnía diurna y fatiga. El tratamiento con PPCVA elimina los episodios apneicos y al hacerlo, consolida el sueño, mejora la oxigenación del miocardio, reduce la actividad simpática y disminuye la sobrecarga al aumentar la presión intratorácica. Un estudio aleatorio reciente que se llevó a cabo en pacientes

con ICC y SAHOS (Kaneko Y, 2003) muestra mejoría en la función sistólica ventricular y disminución en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial sistólica con el uso de la PPCVA.

El SAHOS es un factor de riesgo significativo e independiente de otros factores, para la enfermedad cerebrovascular y muerte (Yaggi H, 2005).

Tratamiento

En la actualidad existen diversas estrategias terapéuticas que pueden clasificarse en tres grupos: comportamentales, médicas y quirúrgicas. La decisión sobre el tipo de tratamiento que se prescribe debe fundamentarse en el impacto que produce el trastorno del sueño sobre la actividad diurna, la función cardiopulmonar y las limitantes locales. No se debe considerar en forma aislada el resultado de la PSG.

Tratamiento conductual. Deben eliminarse factores que incrementen la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas, como uso de alcohol, nicotina, sedantes e hipnóticos, y la privación de sueño. El alcohol reduce en forma selectiva el tono muscular de las vías aéreas lo que favorece la presencia de episodios apneicos. Los fumadores presentan 4 a 5 veces mayor riesgo de presentar SAHOS moderado en comparación con los no fumadores. La obesidad es un factor que debe tratarse en forma integral. La reducción de peso con medidas médicas o quirúrgicas, puede disminuir en forma significativa la gravedad

del trastorno. En algunos pacientes la frecuencia de los eventos apneicos es sustancialmente mayor cuando adoptan la posición supina que cuando lo hacen en decúbito lateral. Dormir con la cabeza y el tronco elevados a 30 grados del ángulo horizontal disminuye el índice de apneas, y algunos hallazgos sugieren que la elevación de la cabeza es más efectiva en la estabilización de las vías aéreas superiores que la posición de decúbito lateral.

Tratamiento médico. El tratamiento con PPCVA es la principal herramienta terapéutica para el manejo de los pacientes con SAHOS. Este dispositivo consiste en un generador de flujo de aire que se conecta al paciente a través de una máscara nasal u oronasal. El nivel de presión requerido debe ser determinado de manera objetiva mientras el paciente está durmiendo y los niveles de presión se miden durante todos los estados de sueño y si es posible, en las diferentes posiciones (figura 26-9).

Recientemente han salido al mercado los auto-PPCVA (*a*-CPAP) que responden a la presencia de eventos respiratorios (ronquido, limitación en el flujo) automáticamente. Cuando se detecta el evento, el *a*-CPAP aumenta la presión. Esto permite que las vías aéreas se encuentren abiertas de forma permanente, eliminando las apneas y el ronquido. Recientes publicaciones sugieren que el *a*-CPAP

eventualmente podría ser útil en la titulación de la presión sin PSG previa, especialmente en países donde la PSG tiene un costo alto y la lista de espera es larga (Mulgrew AT, 2007).

Diversos estudios han mostrado que la PPCVA reduce el índice de apneas-hipopneas a valores normales, mejora la somnolencia diurna, los índices en las pruebas neuropsicológicas y produce disminución significativa en la presentación de eventos cardiovasculares (Marin JM, 2005). Varios estudios han mostrado la eficacia de la PPCVA en el control de la presión arterial (Pepperell J, 2001; Becker HF, 2003). La adherencia al tratamiento es mejor en aquellos pacientes que presentan marcada somnolencia diurna y SAHOS más grave. Un factor que debe tenerse en cuenta en pacientes que no toleren la PPCVA, es la luz de las fosas nasales, ya que aquellos que las tienen estrechas, tienen mayor tendencia a no utilizar la PPCVA (Hsueh-Yu, 2005).

Los dispositivos orales se clasifican en dos categorías: los que sostienen la lengua hacia adelante y los que avanzan la mandíbula. Los dispositivos orales están indicados en pacientes con SAHOS leve a moderado, en aquellos que prefieren el uso de estos dispositivos al de la PPCVA, los que no toleran o tienen contraindicación para el uso

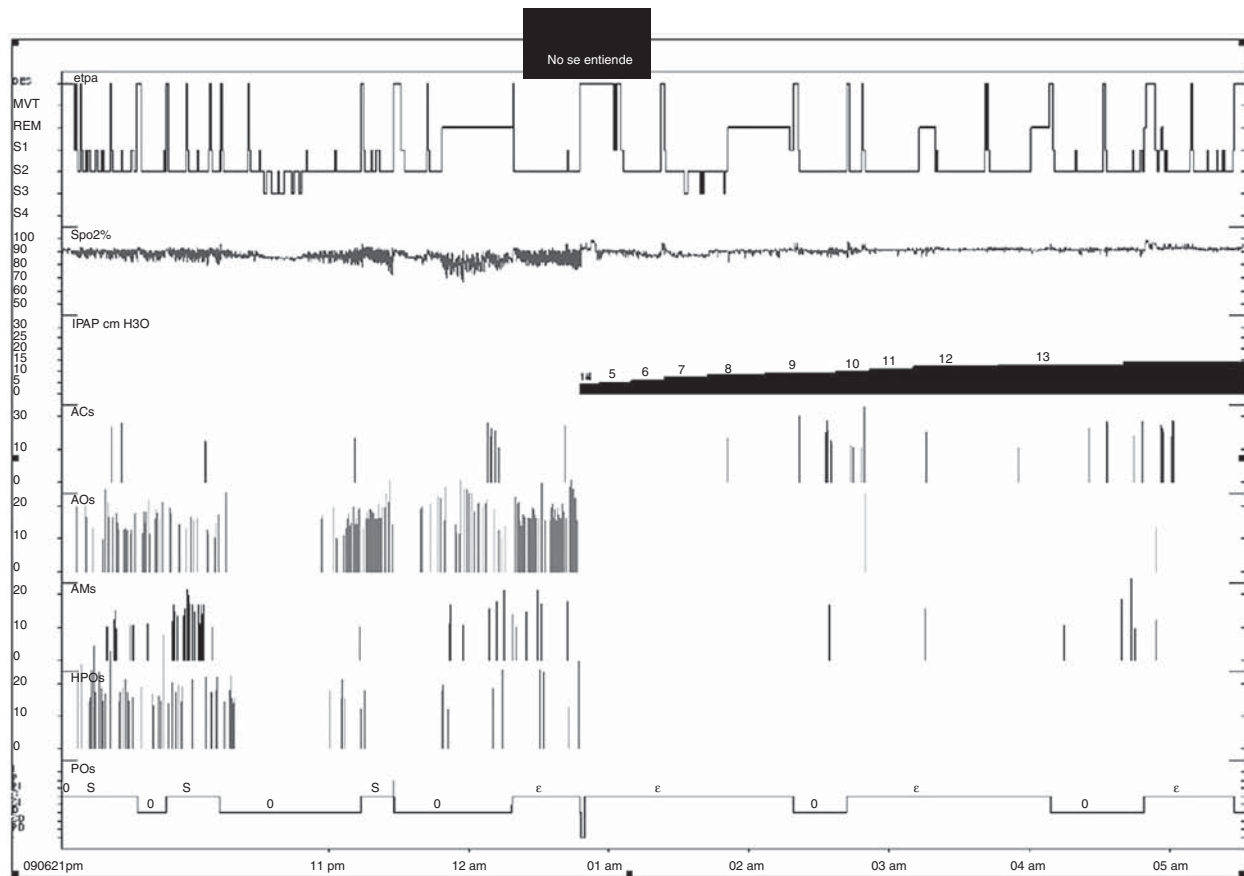


Figura 26-9. Estudio de sueño, noche partida. La primera parte es registro de base, posteriormente se coloca PPCVA. Nótese la mejoría en la curva de saturación. Durante la PPCVA durmió en decúbito supino y presentó sueño MOR (barras oscuras arriba en el histograma).

de la PPCVA (Kushida C, 2005). Estos dispositivos deben ser diseñados por odontólogos calificados en el área.

Los dispositivos orales no son bien tolerados por pacientes con artritis u otros síntomas que comprometan la articulación temporomandibular. Se requiere que el paciente tenga una dentadura sana para poder anclar los dispositivos.

El tratamiento farmacológico no ha obtenido buenos resultados en el manejo de los pacientes con SAHOS. Hay varios reportes que señalan asociación entre hipotiroidismo y SAHOS; y teniendo en cuenta que el reemplazo de hormona tiroidea mejora la función de las vías aéreas superiores, a los pacientes con SAHOS se les debe medir niveles de TSH. Aunque el IAH se puede reducir después de iniciado el tratamiento con suplemento hormonal en pacientes con hipotiroidismo, el grado de mejoría puede ser insuficiente como para evidenciar la necesidad de tratamiento adicional. En pacientes con rinitis crónica, debe determinarse si la rinitis es alérgica o vasomotora, y si está asociada a sinusitis crónica.

Tratamiento quirúrgico. La disponibilidad de la PPCVA ha disminuido la necesidad de recurrir a intervenciones quirúrgicas como la traqueostomía. Existe un pequeño grupo de pacientes con apneas graves que no toleran la PPCVA y para quienes otros tratamientos no son efectivos o inaceptables. En estos casos la traqueostomía puede mejorar de manera notable la calidad de vida.

El procedimiento realizado con mayor frecuencia para modificar las vías aéreas superiores es la uvulopalatofaringoplastia (UPFP), que es curativa en menos de 50% de los pacientes, pero mejora el SAHOS en un porcentaje mayor (Elshaug A, 2007). No se conoce con exactitud cuales pacientes tendrán mejores resultados con esta intervención. Trabajos recientes sugieren que la UPFP tiene un impacto positivo sobre los factores cardiovasculares del SAHOS, la mortalidad, accidentes automotores y la calidad de vida. En algunos casos la cirugía nasal, se realiza como adyuvante para una mejor tolerancia de la PPCVA.

Una variedad de procedimientos quirúrgicos existen para tratar obstrucciones ubicadas en la base de la lengua o por debajo de ella. Entre ellos se encuentran el avance geniogloso con o sin resuspensión del hueso hioides, que puede realizarse conjuntamente con la UPFP. Aquellos pacientes que tienen anomalías craneofaciales mayores, pueden beneficiarse de un avance maxilomandibular.

Hipersomnia de origen central

Esta sección incluye un grupo de trastornos cuya manifestación clínica predominante es somnolencia excesiva durante el día y que no es debida a un trastorno en el ritmo circadiano o trastorno respiratorio relacionado con el sueño. Se destaca dentro de este grupo la narcolepsia, que es la entidad que se describe a continuación.

Narcolepsia

Es un trastorno incapacitante caracterizado por hipersomnia diurna y alteraciones del sueño MOR que incluye la cataplexia (pérdida súbita y transitoria del tono muscular, en respuesta a un estímulo emocional), las alu-

cinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño. Estudios en animales han mostrado que la deficiencia en la transmisión de las hipocretinas causa narcolepsia (Lin L, 1999). En pacientes con narcolepsia se ha encontrado disminución marcada en los niveles de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la población de neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo (Crocker A, 2005).

La narcolepsia tiene una prevalencia estimada de 0.03 a 0.05%. La prevalencia más alta ha sido reportada en Japón. Las diferencias son quizá debidas a los criterios diagnósticos y a los diseños experimentales utilizados. El inicio de los síntomas puede ocurrir a cualquier edad, aunque es raro que se presenten antes de los seis años. Se describen dos picos de edad de mayor presentación: en la pubertad y en el cuarto decenio. La expectativa de vida no se afecta por esta condición. Los síntomas aparecen en forma gradual y el síntoma predominante es la hipersomnia. Los otros síntomas pueden presentarse concomitantemente o aparecer meses, o aun años después de iniciado la hipersomnia.

Con base en estudios recientes se considera que la expresión de la enfermedad depende de la interrelación entre factores genéticos y ambientales. Varios estudios han reportado una fuerte asociación entre los haplotipos de la clase HLA-II en el cromosoma 6. El alelo DQ-1*0602 se encuentra en más de 90% de la población afectada, en comparación con 12 a 38% de los casos donde se encuentra en la población general. El DQ-1*0602 se expresa con más frecuencia en pacientes con narcolepsia que presentan cataplexia (76%) que en los que no la presentan (41%). Se ha establecido una correlación positiva entre la presencia de DQ-1*0602 y la gravedad de la cataplexia. La fuerte asociación con el HLA sugiere que puede estar involucrado un factor inmunológico. La mayor parte de los casos de narcolepsia tienen presentación esporádica, pero existen reportes de ocurrencia familiar. El riesgo de desarrollar narcolepsia-cataplexia en familiares de primer grado es de 1 a 2%. Es muy posible que otros genes que predisponen a la narcolepsia se identifiquen en el futuro.

En 1998, De Lecea *et al.*, identificaron un par de péptidos hipotalámicos homólogos a la secretina y los denominaron hipocretinas 1 y 2, para denotar su especificidad hipotalámica y su semejanza con la secretina. También en 1998 Sakurai *et al.*, identificaron dos neuropéptidos producidos por un grupo de neuronas bien definidas en el hipotálamo lateral, que estimulaban la ingestión de alimento y los denominaron orexinas A y B (del griego *orexis*, "apetito"). Posteriormente se pudo establecer que las hipocretinas y las orexinas corresponden a los mismos neuropéptidos y desempeñan una función en la regulación de los procesos normales del sueño.

Manifestaciones clínicas

El síntoma inicial más frecuente es la hipersomnia, aunque en algunas ocasiones la cataplexia, las alucinaciones hipnagógicas o la parálisis de sueño pueden preceder a la aparición de hipersomnia. Los pacientes se quejan de somnolencia persistente a lo largo de todo el día y es más

evidente en situaciones sedentarias como al leer, ver TV, al manejar en la tarde o como pasajeros. Algunas veces la somnolencia se torna irresistible y lleva a episodios súbitos de sueño incontrolables en momentos inapropiados, por ejemplo al manejar o durante una conversación. Los episodios de sueño se acompañan de actividad onírica y son reparadores. La hipersomnia *per se* no solamente expone al paciente a un mayor riesgo de accidentes, sino que también produce efectos negativos sobre sus actividades familiares, laborales y académicas. Algunos pacientes reportan episodios de comportamiento automático que ocurren como reflejo de intrusión del sueño.

La cataplexia (derrumbar) es específica de la narcolepsia (Dauvilliers Y, 2007), se presenta en cerca de 70% de los pacientes con narcolepsia y se caracteriza por pérdida súbita del tono muscular con preservación de la conciencia; en general es de corta duración. La pérdida del tono muscular puede ser parcial o generalizada. Los más comprometidos son los músculos de las extremidades inferiores y de la cara, lo que puede originar caídas, inclinación de la cabeza o dificultad para mantener la boca cerrada y aun para articular las palabras.

La frecuencia de presentación puede ocurrir desde varias veces en el día hasta una ocasional al mes. Los ataques son provocados por las emociones y el más frecuente es la risa, aunque sentirse alegre, con ira o temor también puede iniciar los episodios. Los ataques se pueden desencadenar como anticipación de las emociones, por ejemplo, al contar un chiste el paciente no es capaz de llegar al momento clave del mismo porque el ataque de cataplexia aparece antes de llegar a ese punto.

Las alucinaciones relacionadas con el sueño y la parálisis del sueño son síntomas que se presentan en cerca de 50% de los pacientes, pero también se pueden observar en sujetos sin la enfermedad. Cuando las alucinaciones ocurren al inicio del sueño se denominan hipnagógicas y si se presentan al final hipnopómpicas. Las alucinaciones más frecuentes son auditivas (sonidos, palabras) o visuales (imágenes, colores), aunque también se describen táctiles y hasta una sensación de levitación.

La parálisis del sueño se refiere a la incapacidad para moverse durante el inicio del sueño o al despertar. Es entonces un fenómeno similar a la cataplexia pero sin un factor emocional que lo desencadene y puede durar hasta 10 min. Los episodios se pueden acompañar de alucinaciones y provocan marcada ansiedad.

La mayoría de los pacientes con narcolepsia se quejan de sueño fragmentado por múltiples despertares espontáneos. El tiempo total de sueño en las 24 h no está aumentado, lo que ocurre es una distribución inapropiada a lo largo de las 24 h, con intrusiones de sueño en el día y fragmentación del mismo en la noche.

Cerca de 10% de los narcolépticos presenta trastorno del comportamiento MOR (TCM). El TCM se presenta por pérdida de la atonía muscular durante el sueño MOR. El paciente muestra actividad motora durante sus sueños, que algunas veces puede ser violenta y terminar en traumatismo físico para el paciente o su pareja. Los derivados tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina, que se utilizan en el trata-

miento de la cataplexia, pueden facilitar la actividad motora durante los sueños e incrementar los movimientos periódicos de las piernas (MPP).

Diagnóstico

La historia clínica es de crucial importancia en el diagnóstico de narcolepsia. Dado que la somnolencia diurna es un síntoma común y no específico, es importante estar alerta a otros síntomas como los ataques de sueño y la sensación de reparación o alertamiento después de una siesta, síntomas que podrían llevar a la sospecha de narcolepsia. Uno de los síntomas más específicos de la narcolepsia es la cataplexia. La parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas y un comportamiento automático, no son específicos de narcolepsia pero ayudan a fundamentar el síndrome.

La PSG se utiliza para descartar otras causas de hipersomnia como el SAHOS y los MPP. Los datos más específicos de la PSG en la narcolepsia lo constituyen el acortamiento de la latencia del sueño MOR (< 20 min) y la disrupción de la arquitectura del sueño por múltiples despertares. La prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS) es el principal método diagnóstico en esta entidad. Se lleva a cabo durante el día y se mide el tiempo que le toma al paciente quedarse dormido (latencia) en 4 a 5 siestas de 20 min. Latencias promedio menores de 5 min y el sueño MOR en dos o más siestas, son necesarios para el diagnóstico. Se debe cerciorar de que el paciente no haya sido privado de sueño o haya suspendido recientemente medicamentos supresores del sueño MOR, como derivados tricíclicos o benzodiazepinas.

La medición de hipocretinas en LCR, con niveles por debajo de 110 ng/L se puede utilizar como criterio definitivo y específico de la narcolepsia.

Tratamiento

El tratamiento de la narcolepsia debe mantenerse de por vida. Se recomienda el uso de medicamentos para el manejo de la somnolencia, la cataplexia y la disrupción del sueño. Junto con el tratamiento farmacológico se deben llevar a cabo cambios en los hábitos, apoyo al paciente y educación con relación a la enfermedad.

Para el manejo de hipersomnia se utilizan estimulantes del SNC como *d*-anfetaminas y el metilfenidato. Los efectos de estos fármacos se deben a la liberación de dopamina e inhibición de su recaptura. Un medicamento que se ha utilizado en los últimos años es el modafinil que aunque se desconoce su mecanismo de acción, se recomienda como de primera línea en el tratamiento. Para cualquiera de los fármacos se recomienda iniciar con dosis bajas hasta alcanzar la dosis más efectiva y mejor tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes del modafinil son: cefalea que tiende a desaparecer en los primeros días de iniciado el tratamiento, náuseas, diarrea y boca seca. Los otros estimulantes pueden causar irritabilidad, anorexia, cefalea, diaforesis, palpitaciones, hipertensión arterial, discinesias y psicosis. Se reporta tolerancia en 30% de los pacientes, lo que lleva al uso de dosis más altas. Se debe tener en cuenta que los estimulantes del SNC tienen el riesgo de ser utilizados con fines recrea-

cionales y pueden conducir al abuso. Los estimulantes de liberación prolongada son mejor tolerados. Debe anotarse que aun alcanzando las dosis máximas recomendadas ninguno de los medicamentos actuales restaura por completo el estado de alerta normal del paciente. En algunas ocasiones se recomienda el uso combinado de estimulantes del SNC y modafinil.

Para el tratamiento de la cataplexia se utilizan anti-depresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de serotonina. Los antidepresivos tricíclicos son los más utilizados (imipramina, clomipramina, protriptilina) pero no son ideales debido a sus efectos secundarios. Adicional a los efectos anticolinérgicos, los tricíclicos pueden generar aumento de peso, disfunción sexual, hipotensión ortostática y síntomas antihistamínicos.

La fluoxetina es un inhibidor específico de la recaptura de la serotonina. La venlafaxina es un antidepresivo que se ha introducido de manera reciente y se considera que su mecanismo de acción se deriva de la inhibición de la recaptura de la serotonina, la noradrenalina y al parecer también de la dopamina. Los resultados de un estudio piloto en el que se utilizó reboksetina, un nuevo antidepresivo inhibidor de la recaptura de la noradrenalina, sugieren que puede tener un efecto estimulante y anticatapléxico en pacientes con narcolepsia.

El oxibato sódico no es antidepresivo y es el único medicamento aprobado para el tratamiento de la cataplexia. El oxibato se metaboliza a γ -hidroxibutirato (GHB), metabolito precursor del ácido γ -aminobutírico (GABA). El mecanismo de acción de este fármaco no está claramente establecido pero tal vez compromete otros sistemas diferentes al GABAérgico. Se han realizado estudios multicéntricos con oxibato, con duración hasta por 12 meses, que han mostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la cataplexia. La dosis recomendada oscila entre 3 a 9 g. El oxibato se considera un medicamento con potencial moderado para abuso y recreación.

La fragmentación del sueño puede llegar a ser el principal síntoma en este grupo de pacientes. El oxibato sódico reduce los despertares nocturnos en forma significativa, con aumento del sueño profundo. Los estudios han mostrado mejoría en la fragmentación del sueño, el hipersomnio, la cataplexia, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas. Los efectos secundarios incluyen vértigo, enuresis y sonambulismo. Otras sustancias que se han utilizado para la consolidación del sueño incluyen las benzodiazepinas, la trazodona y la melatonina.

En general se acepta que los riesgos farmacológicos de los medicamentos utilizados para la narcolepsia son bajos y por el contrario los beneficios son significativos.

Trastornos de los ritmos circadianos

El síntoma primario de los trastornos de los ritmos circadianos es la incapacidad para dormir o mantenerse despierto en el momento deseado. Una vez que se concilia el sueño, la persona duerme en forma continua, por consiguiente no es una anomalía del sueño sino del momento de presentación. La causa de los trastornos circadianos constituye la incapacidad para que el reloj bio-

lógico del individuo se ajuste a las demandas del ambiente. Los trastornos de los ritmos circadianos se agrupan en dos categorías: primaria por mal funcionamiento del reloj biológico *per se* y secundaria debido a los efectos que produce el ambiente sobre el reloj biológico (síndrome de *jet lag* y el síndrome con horario de trabajo rotatorio).

Los trastornos secundarios se hacen evidentes al preguntar acerca de los cambios de horario. Los primarios son más difíciles de identificar ya que pueden estar enmascarados por otros trastornos del sueño, como hipersomnolia, insomnio, o enfermedades médicas o psiquiátricas como depresión o uso de sustancias psicoactivas. A continuación se describen los dos trastornos circadianos primarios con más frecuencia atendidos en la práctica clínica.

Síndrome de fase retrasada del sueño (SFRS)

El SFRS se caracteriza por la incapacidad para iniciar el sueño a las horas convencionales de ir a dormir, combinado con una marcada dificultad para levantarse a la hora apropiada. El inicio del sueño ocurre entre la 1 am y las 6 am y como resultado de la demora en iniciar el sueño, los sujetos se levantan tarde (figura 26-10). Si tienen que ser forzados a levantarse temprano en la mañana, presentan marcada somnolencia e incapacidad funcional en las horas matinales. Es frecuente que tomen una siesta en la tarde, lo que va a incrementar la tendencia a retrasar el inicio del sueño.

El SFRS es más frecuente en adultos jóvenes y algunos autores han encontrado asociación entre el SFRS y trastornos afectivos y de personalidad. Algunos estudios han mostrado que así como hay retraso en el inicio de la fase del sueño, la caída de la temperatura corporal central y la curva de la melatonina también están retrasadas. El diagnóstico se basa en la historia clínica, teniendo en cuenta las 24 h, ya que al considerar solamente el período nocturno se podría confundir con insomnio de conciliación, o si se toma sólo las horas de la mañana, con hipersomnolia.

Existen varias modalidades de tratamiento. Inicialmente se utilizó la cronoterapia (Czeisler C, 1981) que consiste en retrasar el ciclo de sueño 3 h cada día hasta que se logre cambiar el inicio del sueño a la hora deseada. El inconveniente del tratamiento es que se toman varios días para lograr el cambio de horario y el paciente deberá mantener un horario regular una vez se instaure uno nuevo. La fototerapia (exposición a la luz brillante)

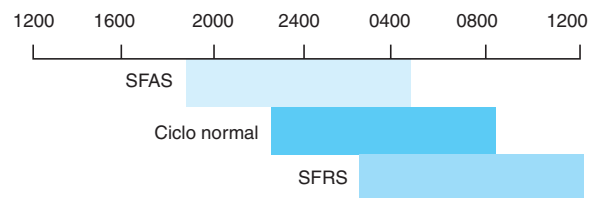


Figura 26-10. Representación esquemática de la distribución temporal de la fase del sueño en sujetos normales, en pacientes con síndrome de fase retrasada del sueño (SFRS) y síndrome de fase adelantada del sueño (SFAS).

tiene un efecto potente sobre el núcleo supraquiasmático y la exposición en momentos estratégicos del ciclo sueño-vigilia ocasiona cambios en el ritmo subyacente. Se utiliza luz con intensidad entre 2 500 a 10 000 lux en la mañana (de 6 a 9 am) y restricción de luz en la noche, produciendo avance (adelanto) significativo en la fase del sueño. El uso de la melatonina y el ramelteon en la noche, se han utilizado por la facilidad en la aplicación del tratamiento.

Síndrome de fase adelantada del sueño (SFAS)

En el SFAS se presenta un cambio del principal periodo de sueño hacia horas más tempranas en comparación con el horario deseado (figura 26-10). Esto causará un subsiguiente despertar prematuro en la mañana. El inicio del sueño ocurre entre las 6 a 9 pm y el despertar entre las 2 a 4 am. La prevalencia del SFAS aumenta con la edad y las personas mayores tienen mayor riesgo de desarrollarlo. El motivo de consulta puede ser somnolencia vespertina o insomnio de despertar prematuro. El despertar prematuro en la madrugada se puede confundir con depresión. El tratamiento más recomendado es el uso de luz brillante al inicio de la noche.

Parasomnias

Las parasomnias son definidas como un comportamiento no deseado o no placentero que ocurre durante el sueño, bien sea al inicio, durante o al finalizar el sueño (despertar). Inicialmente se consideraron como una sola entidad de origen psiquiátrico. En la actualidad las parasomnias constituyen la manifestación de una amplia variedad de condiciones completamente diferentes, la mayoría de las cuales tienen tratamiento (Mahowald M, 2005). Las parasomnias se consideran un ejemplo de estados disociados del sueño, representados en la presentación simultánea de vigilia y sueño no MOR (trastornos del despertar [TDD], como el despertar con confusión, el sonambulismo o los terrores nocturnos) o de vigilia y sueño MOR (como el trastorno del comportamiento del sueño MOR o las pesadillas).

Trastornos del despertar

Los TDD son los parasomnias más comunes. Se presentan en 4% de los adultos y hasta en 17% de la población infantil. Dado que la mayor parte de los episodios de los TDD ocurren durante el sueño profundo, es fácil entender varias de sus características: 1) suelen ocurrir en el primer tercio de la noche (cuando se presenta la mayor cantidad de sueño profundo); 2) no suelen ocurrir durante las siestas; 3) se presentan de manera predominante en la infancia (predominio de sueño profundo); 4) normalmente no se recuerdan y sólo se tiene sensación vaga de que algo ocurrió durante el sueño, contrario a las parasomnias que ocurren durante el sueño MOR. Los TDD pueden ser desencadenados por estados febriles, ingestión de alcohol, privación de sueño, actividad física excesiva, el estrés, el embarazo, la menstruación o los medicamentos.

Despertar con confusión

También conocido como "borrachera del sueño", consiste en episodios de confusión, lentitud mental, alteración perceptual y desorientación temporoespacial cuando el paciente se despierta bien sea de un periodo regular de sueño (en especial de sueño profundo en la primera parte de la noche) o en la mañana. Algunos reportan episodios de confusión al despertar a partir de una siesta. No se acompaña de deambulación ni signos de pánico. Se observan comportamientos sin un objetivo definido, acompañados de gemidos o de habla incoherente. El paciente puede agitarse o exhibir un comportamiento violento si se intenta despertarlo en forma forzada. En adolescentes o adultos, el despertar con confusión puede presentar dos variantes: una caracterizada por inercia matinal grave y otra en la que predomina el comportamiento sexual anormal relacionado con el sueño.

Sonambulismo

En el sonambulismo los pacientes llevan a cabo actividades motoras automáticas que varían en su complejidad, desde levantarse de la cama y caminar, comer, cocinar, quitar el seguro a la puerta, vestirse, orinar, hasta abandonar la casa. Hay una forma calmada y otra agitada, y no es raro que un paciente presente episodios de ambas clases. La mayoría de los pacientes tienen los ojos abiertos durante la ejecución de las tareas e incluso pueden guiarse visualmente para evitar obstáculos en su camino, pero eso no significa que estén conscientes; de hecho es difícil despertar al paciente en este estado y algunos pueden reaccionar con agitación y violencia cuando se intenta despertarlos. Los episodios suelen durar entre pocos minutos y media hora. Una de las complicaciones más serias que se presenta durante un episodio de sonambulismo es la posibilidad de tropezar o rodarse por las escaleras, lo que puede inducir a traumatismos de consideración.

Terrores nocturnos

También conocido como *pavor nocturnus*, representa el extremo más notable de los TDD. El cuadro clínico consiste en despertar súbito, acompañado de gritos y signos de pánico como diaforesis, midriasis, taquicardia e hiperventilación (hiperactividad autonómica). El paciente puede sentarse o pararse en la cama y pedir ayuda. Si bien la mayoría no suele tener comportamientos motores complejos, algunos pacientes pueden correr despavoridos y causarse daño a sí mismos u otras personas. Incluso se describe que hasta 18% de los pacientes adultos pueden abandonar sus casas durante los episodios. Igual que en el sonambulismo, a pesar de que el paciente tenga los ojos abiertos y grite no es consciente de lo que está ocurriendo, por lo que puede no reconocer a sus padres a pesar de estar llamándolos para que lo ayuden. Es muy difícil despertar a los pacientes, incluso algunos pueden ponerse agresivos cuando se intenta calmarlos. La incidencia de este trastorno tiene un pico entre los 4 y los 10 años. La frecuencia de los terrores nocturnos suele ir disminuyendo durante el crecimiento. Al igual que el sonambulismo, los terrores nocturnos se presentan en los adultos con frecuencia mayor a la que se pensaba, con prevalen-

cia de 4% para el sonambulismo y 3% para los terrores nocturnos.

Trastorno del comportamiento MOR (TCM)

En los pacientes con TCM la atonía muscular, que es una de las características del sueño MOR, no se presenta, lo que permite el actuar los sueños y con frecuencia con resultados violentos. El motivo de consulta es el de un comportamiento vigoroso y violento que acompaña un sueño vívido. Estos comportamientos pueden ocasionar heridas repetidas, laceraciones y fracturas, del paciente o su pareja. Dos características demográficas del TCM son su presentación con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años y predominio en varones (90%).

La forma aguda se presenta como efecto secundario al uso de medicamentos, particularmente los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. La forma crónica es idiopática o asociada a enfermedades neurológicas. Recientemente se ha asociado el TCM crónico con las sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica o demencia con cuerpos de Lewy). El TCM puede ser la primera manifestación de estas condiciones y preceder la aparición de las mismas por años.

El TCM se presenta con mayor frecuencia en pacientes con narcolepsia, ambas condiciones relacionadas con anomalías en el sueño MOR. Además de la

mayor posibilidad de presentación de TCM en pacientes con narcolepsia, el uso de algunos medicamentos para el tratamiento de la cataplexia (derivados tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina) pueden desencadenar o exacerbar el TCM. En algunas ocasiones se observa en pacientes con TCM la asociación con TDD, en tal caso el diagnóstico de "parasomnia con sobreposición" deberá considerarse.

El TCM requiere de la PSG como uno de los criterios esenciales en el diagnóstico. En la PSG se puede observar pérdida de la atonía muscular durante el sueño MOR.

El fármaco de primera línea en el tratamiento es el clonazepam, con muy buena respuesta a largo plazo. Como tratamiento alternativo se ha sugerido el uso de melatonina, pramipexol o una benzodiazepina.

Otras parasomnias que corresponden al sueño MOR, son las pesadillas y el paro sinusal relacionado con el sueño MOR, y otros a un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan durante el sueño pero no se relacionan con algún estado de sueño en particular ni con la transición sueño-vigilia. Dentro de este último grupo se incluye el bruxismo, el somniloquio, la enuresis, el trastorno disociativo nocturno, el trastorno alimenticio nocturno, el síndrome de deglución anormal, cefalea y sueño, y epilepsia, y sueño, que por razón de su extensión no se incluyen dentro de este capítulo.

REFERENCIAS

- Agargun MY, Kara H, Solmaz M: Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6):249-251.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Ayas NT, White DP, Manson JE *et al.*: A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163(2):205-209.
- Banks S, Dinges DF: Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):519-528.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T *et al.*: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(1):68-73.
- Benarroch E: Central control of circadian rhythms and sleep-wake cycle. In: Benarroch E (ed.) *Basic Neurosciences with Clinical Applications*, Rochester MN: Elsevier, 2006: 791.
- Bliwise D: Normal aging. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2005: 24-38.
- Borja NL, Daniel KL: Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther* 2006;28(10):1540-1555.
- Buysse D, Schweitzer P, Moul D: Clinical pharmacology of other drugs used as hypnotics. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th edition, Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005: 452-467.
- Cheshire WP Jr: Hypotensive akathisia: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting. *Neurology* 2000;55(12):1923-1926.
- Crocker A, Espana RA, Papadopoulou M *et al.*: Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 2005;65(8):1184-1188.
- Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM *et al.*: Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 1981;4(1):1-21.
- Czeisler CA, Buxton O, Singh Calza S: The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: Kryger M, Roth T, Dement W (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2005: 375-394.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E: Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369(9560):499-511.
- Earley CJ: Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(21):2103-2109.
- Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM *et al.*: Redefining success in airway surgery for obstructive sleep apnea: a meta-analysis and synthesis of the evidence. *Sleep* 2007;30(4):461-467.
- Espana RA, Scammell TE: Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004;27(4):811-820.
- Gami AS, Hodge DO, Herges RM *et al.*: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):565-571.
- Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT: Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects

- of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118(3):591-595.
- Hattar S, Liao HW, Takao M et al.:** Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002;295(5557):1065-1070.
- Hu FB, Willett WC, Colditz GA et al.:** Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999;150(8):806-816.
- Hsueh-Yu, Engleman H, Cheng-Yao H et al.:** Acoustic reflection for nasal airway measurement in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 2005;28:1554-1559.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al.:** for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al.:** Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-2159.
- Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al.:** Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348(13):1233-1241.
- Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR et al.:** Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006;29(2):240-243.
- Lin L, Faraco J, Li R et al.:** The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98(3):365-376.
- Mahowald MW, Schenck CH:** Insights from studying human sleep disorders. *Nature* 2005;437(7063):1279-1285.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al.:** Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-1053.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al.:** Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910-916.
- Mendelson WB:** A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):469-476.
- Morawetz D:** Insomnia and depression: which comes first? *Sleep Research Online* 2003;5:77-81.
- Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L et al.:** Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;30:519-529.
- Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT et al.:** Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med* 2007;146(3):157-166.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C et al.:** Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27(7):1255-1273.
- Peppard PE, Young T, Palta M et al.:** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-1384.
- Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al.:** Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2002;359(9302):204-210.
- Phillipson E:** Sleep apnea. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. McGraw Hill. New York, 2001;1521.
- Redline S, Strohl KP:** Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19(1):1-19.
- Ripley B, Overeem S, Fujiki N et al.:** CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57(12):2253-2258.
- Roth T, Ancoli-Israel S:** Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep* 1999;22(Suppl 2):S354-S358.
- Sahar E, Whitney CW, Redline S et al.:** Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al.:** Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92(4):573-585.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J:** Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437(7063):1257-1263.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P et al.:** Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141(11):846-850.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A et al.:** A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357(7):639-647.
- Stepanski E, Zorick F, Roehrs T et al.:** Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1988;11(1):54-60.
- Strollo PJ Jr, Rogers RM:** Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334(2):99-104.
- Sun ER, Chen CA, Ho G et al.:** Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21(4):371-377.
- Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J:** The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340(11):847-851.
- Wagner U, Gais S, Haider H et al.:** Sleep inspires insight. *Nature* 2004;427(6972):352-355.
- Walsh JK, Roth T, Randazzo A et al.:** Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23(8):1087-1096.
- Walsh JK, Krystal AD, Amato DA et al.:** Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 2007;30(8):959-968.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al.:** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-2041.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al.:** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-1235.
- Zeitler JM, Morales-Villagran A, Maidment NT et al.:** Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study. *Sleep* 2006;29(4):455-461.

Pedro Bejarano

INTRODUCCIÓN

El dolor es una de las experiencias más apremiantes en el ser humano. A través del tiempo han sido muchas las aproximaciones científicas y no científicas que se han realizado de él. De todos los pacientes que buscan ayuda médica por síntomas dolorosos, se calcula que 19% refieren dolor articular, 16% dolor lumbar, 10% dolor muscular, 7% cefalea y 6% dolor de origen gastrointestinal. Se estima que la patología neurológica en los nervios y en las raíces nerviosas, la cefalea y el dolor no clasificado constituyen las tres quejas más frecuentes de la consulta neurológica. Si se considera que cerca de 50% de los pacientes con dolor buscan inicialmente la ayuda de un neurólogo clínico, es evidente la necesidad de conocer en forma detallada su fisiopatología, evaluación, diagnóstico y tratamiento (Bejarano y Herrera, 1994). La población geriátrica, en la cual se observa una incidencia elevada de enfermedades neurológicas, tiene una susceptibilidad especial al dolor. Se estima que aproximadamente 25 a 30 % de las personas mayores de 60 años tienen alguna forma de dolor crónico.

El dolor tiene dos componentes: uno sensorial y otro afectivo-motivacional. El primero comparte muchas características con los demás sistemas sensoriales y se relaciona en forma directa con la intensidad del estímulo. El componente afectivo o motivacional guarda relación con la urgencia de escapar del estímulo doloroso; es el aspecto no placentero de la sensación. La importancia del componente afectivo es tal que hoy día se considera que si una sensación no es placentera, es dolorosa. Clínicamente estos dos aspectos se diferencian a través del umbral y la tolerancia para el dolor. El umbral doloroso es en general constante en la mayoría de las personas; se relaciona con el componente sensorial del dolor y se define como la máxima experiencia de dolor que puede reconocer una persona. La tolerancia es una reacción personal que depende en mucho de las características psicológicas de cada persona; se define como el nivel máximo de dolor que una persona está preparada para tolerar.

Hoy día es claro que el dolor no puede ser analizado como la exclusiva expresión de un estímulo nociceptivo, sino que, por el contrario, requiere, en proporción a su complejidad, un análisis de las dimensiones psicológicas y aun sociales que condicionan su persistencia dentro de un modelo que contempla aspectos biológicos, psicológicos y sociales (perspectiva biopsicosocial; figura 27-1).

El neurólogo en la actualidad se enfrenta en forma cotidiana a patologías del sistema nervioso que generan dolor, con frecuencia de difícil manejo o que no responden al tratamiento. En este capítulo se presentarán los conceptos fundamentales de la fisiología del dolor que sirven de marco para una evaluación, un diagnóstico y un tratamiento adecuados. La preparación básica del neurólogo lo capacita de manera especial para ser uno de los elementos más importantes en la evaluación interdisciplinaria del paciente con dolor crónico y de aquellas personas con patologías disfuncionales específicas de su área, tales como cefaleas y neuralgias craneofaciales.

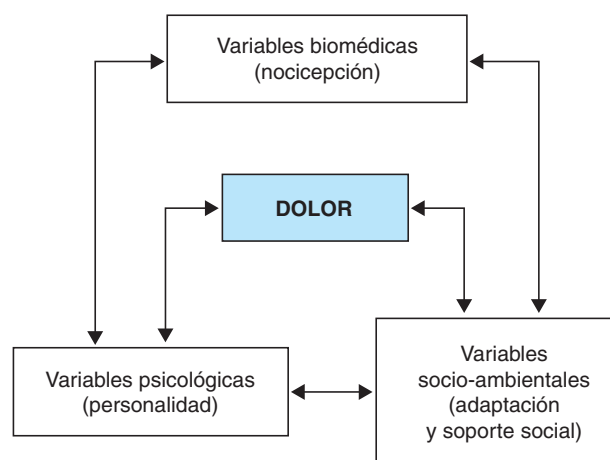


Figura 27-1. El dolor como síntoma biopsicosocial.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Aunque el dolor se podría clasificar de acuerdo con el mecanismo orgánico que lo produce (p. ej., dolor neuropático, dolor visceral, y demás), en la actualidad se reconocen básicamente tres tipos clínicos de dolor: agudo, de origen maligno y crónico. Aunque los tres tienen como característica básica la presencia de un grado variable de nocicepción, la conducta dolorosa de manifestaciones somáticas, psíquicas y conductuales que se presentan como respuesta a la nocicepción varía de modo significativo en cada caso.

Dolor agudo

En el dolor agudo, debido a que éste en sí mismo representa un síntoma (por lo menos en sus fases iniciales), la característica predominante es el estímulo sensorial (nocicepción). Este estímulo se puede localizar fácilmente (p. ej., una incisión quirúrgica en el dolor posoperatorio) y los mecanismos que generan el impulso son muy evidentes en el estudio clínico. El cuerpo responde en forma automática con reflejos somáticos (contractura muscular, entre otros) y reflejos neurovegetativos (taquicardia, diaforesis, midriasis) que incluyen también alteraciones en el tono visceral, generando en ocasiones reflejos como íleo paralítico y vómito. La conducta motora de la persona es por consiguiente protectora, induciendo inmovilidad casi completa que depende de la intensidad del dolor, y el componente afectivo es comúnmente de ansiedad. El dolor agudo, a su vez, se puede subclasificar en visceral, somático y neuropático.

Dolor visceral

Es generado por el impulso nociceptivo originado en estructuras viscerales inervadas fundamentalmente por el sistema neurovegetativo (isquemia, espasmo del músculo liso, tracción-distensión de vísceras o serosas).

Dolor somático

En esta forma de dolor el impulso nociceptivo se origina en estructuras con gran inervación discriminativa provenientes del mesodermo (piel, músculos, huesos, articulaciones). Este tipo de dolor es producido por destrucción tisular, cirugía, traumatismo, inflamación, isquemia y contractura muscular.

Dolor neuropático

Es generado por un impulso nervioso anormal producido por alteración anatómica o funcional de las estructuras nerviosas y percibido como nocicepción periférica. Debido a que no implica una activación de los receptores de dolor (nociceptores) se ha llamado también dolor no nociceptivo, expresión que es preferible no usar ya que suele confundirse con otros tipos de dolor sin estímulo periférico como en los casos del dolor de origen psicógeno y de todos los trastornos de la percepción y la conducta que se vinculan con el dolor. El dolor de origen neuropático con frecuencia se asocia con pérdida sensorial, sensaciones espontáneas anormales, o en ocasiones,

sensaciones aberrantes no placenteras. Algunos pacientes con dolor neuropático también presentan una sensación paradójica al calor que se manifiesta como una sensación de quemazón cuando el paciente se expone al frío. Este síntoma también puede observarse en pacientes con lesiones en las fibras tipo A debido a isquemia nerviosa. Otro ejemplo de dolor neuropático, es el síndrome del miembro "fantasma", que se observa en pacientes que han sufrido amputaciones de alguna de sus extremidades. Se considera que esta forma de dolor es debida a un proceso de reorganización cortical. Estudios de neurorradiología funcional han demostrado que esta forma de dolor desaparece una vez el proceso de readaptación cortical termina. El dolor como tal puede generarse por cambios corticales sin ningún estímulo aferente evidente.

Múltiples teorías se han invocado para explicar la génesis del dolor neuropático. Una de ellas es el proceso de la sensibilización, en el cual el umbral de un estímulo que es capaz de generar un potencial de acción neuronal, se reduce. En pacientes con daño tisular o procesos inflamatorios crónicos se induce la sensibilización de aferentes neuronales. También se ha postulado que el dolor neuropático se puede generar por cambios en las terminales centrales de mecanorreceptores de bajo umbral. Debe aquí tenerse en cuenta que aferentes sensoriales primarios de pequeño calibre hacen sinapsis en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal, al igual que en neuronas de rango amplio, principalmente en la lámina V. Esto explica al menos en parte el fenómeno de alodinia, en el cual se forman sinapsis patológicas con neuronas de segundo orden que van al tálamo. Otros mecanismos que se han discutido para explicar la génesis del dolor neuropático son un aumento en la sensibilidad adrenérgica y la activación de la microglia.

Aunque en los estados de dolor agudo predomina el dolor de tipo somático, visceral, o ambos, es frecuente que varias de las clases se mezclen cuando se presenta el caso de persistencia de dolor. Afortunadamente, en la mayor parte de los casos el dolor es de corta duración y se recupera de manera espontánea en segundos o minutos cuando el daño tisular ha sido mínimo o no existe. Aun en la presencia de daño tisular más extenso (p. ej., quemaduras), la recuperación tisular y la cicatrización terminan de modo simultáneo con el dolor en la mayor parte de los casos. Existen casos en los cuales no sólo el dolor no mejora, sino que a través del tiempo tiende a aumentar. Estos casos suelen estar relacionados con: 1) persistencia del proceso de daño tisular (como en el cáncer o la artritis), lo cual produce un estado de dolor agudo persistente; 2) estados psicológicos (cognitivo-conductuales) que condicionan la persistencia de la queja dolorosa y las manifestaciones funcionales sobre una base difícil de confirmar (p. ej., dolor lumbar) o, finalmente, 3) aquellos casos en los cuales hay daño estructural o funcional del sistema nervioso periférico, en los que los mecanismos normales de sensibilización (hiperalgesia), así como los fenómenos de recuperación anormal de los nervios condicionan cambios en la estructura (p. ej., neuromas, epapsis) y función del nervio (cambios neuroplásticos permanentes como inducción genética) que producen un trastorno

permanente de dolor no nociceptivo (es decir, sin activación de nociceptores mediante estímulo doloroso periférico) (Fields, 1988).

El término **neuropático** se usa indistintamente para todo dolor de carácter neural con patología estructural (p. ej., postrauma, neuropatías metabólicas) o funcional (p. ej., neuralgia del trigémino). La evaluación del dolor requiere entonces un cuidadoso interrogatorio y un estudio clínico detallado, ya que del tipo y de las características del dolor dependen en gran medida el diagnóstico y las opciones terapéuticas. En términos generales, las características clínicas del dolor neuropático tienden a ser constantes y, según el daño nervioso, se pueden presentar aisladas o en forma simultánea. También se pueden presentar debido a un proceso inflamatorio anexo que sensibiliza las fibras. En el cuadro 27-1 se resumen las características del dolor neuropático. El reconocimiento de estos fenómenos en la presentación de un estado doloroso es un factor decisivo para diferenciarlo del dolor nociceptivo, cuyo tratamiento se realiza esencialmente con analgésicos, a los cuales el dolor neuropático es poco sensible.

DOLOR DE ORIGEN MALIGNO

La mejor descripción de dolor de origen maligno es la de "un dolor agudo de larga duración", puesto que el estímulo es también orgánico en su mayor parte y puede tener los mismos componentes somáticos que se han mencionado para el dolor agudo. Sin embargo, a diferencia del dolor agudo, el de origen maligno está acompañado de un proceso paralelo con múltiples variaciones afectivas que siguen un orden casi constante, descrito ampliamente bajo el título del proceso del duelo (Kubler-Ross, 1964; Bejarano y Jaramillo, 1992). El paciente con dolor de origen maligno refiere de manera predominante dolor somático, cuyas manifestaciones pueden estar modificadas o no por el proceso afectivo, pero su actitud hacia el sufrimiento orgánico puede llegar a ser muy positiva, en un esfuerzo por controlar sus síntomas y sobreponerse a ellos en una actitud de valentía total.

DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico se ha descrito convencionalmente como aquel que persiste más allá de un periodo de tres meses, tiempo en el cual se espera que la recuperación de los tejidos lesionados sea completa. Sin embargo, la caracte-

rística que en forma patognomónica lo describe no es el tiempo de duración, sino la presencia de alteraciones psicológicas que condicionan una conducta dolorosa exagerada, en la cual el grado de incapacidad, las descripciones verbales y el impacto emocional son desproporcionados con respecto a los hallazgos en el examen físico. A diferencia de los dos tipos de dolor descritos antes, la nocicepción encontrada en el examen físico con frecuencia no representa un daño estructural orgánico mayor, pero sí una alteración funcional importante (p. ej., biomecánica en el caso del dolor crónico de espalda, neurosensorial en los casos de dolor neuropático, conductual o perceptiva en los casos de dolor psicogénico), con gran compromiso afectivo que controla la conducta y todas las esferas de la personalidad del paciente. En este sentido y debido al severo compromiso afectivo, el dolor crónico puede ser tan maligno que no es sorprendente que pueda llevar al paciente al suicidio. Por ello no se le conoce ya como "dolor crónico de origen benigno". El tratamiento apropiado del dolor crónico es muy complejo, los porcentajes de curación (pacientes que no informan ningún dolor) son bajos, y para el manejo se requiere de un grupo interdisciplinario que intervenga en forma simultánea todas las áreas comprometidas en el proceso. Aquí el dolor en sí mismo no es simplemente un síntoma sino la enfermedad misma, y el manejo farmacológico analgésico es casi siempre inútil debido al severo compromiso de la esfera afectiva (psicológica), con sus aplicaciones en las actividades neurofisiológica, neurobioquímica y funcional.

BASES ANATÓMICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS DE LA TRANSMISIÓN DOLOROSA

Para tratar el dolor efectivamente es necesario tener un conocimiento básico de su neurofisiología, sin olvidar que ella representa la dimensión principal (pero no la única) de la experiencia dolorosa. A continuación se exponen los aspectos más sobresalientes y de importancia clínica en la generación, transmisión e integración de los estímulos dolorosos.

Aferente primario y nociceptores

El órgano de la recepción periférico de los estímulos dolorosos es el aferente primario, compuesto por terminaciones nerviosas libres (el receptor periférico o nociceptor), las vías periféricas aferentes (axones), el cuerpo neuronal en el ganglio de la raíz dorsal y las sinapsis proximales. Estos receptores son específicos para dolor (el cual no se presenta por sobrestimulación específica de otros receptores) y responden a una variedad importante de estímulos (eléctricos, mecánicos, térmicos, químicos), por lo cual son llamados comúnmente "nociceptores polimodales". Estos receptores, conectados a fibras nerviosas de baja velocidad, se encuentran en la piel, los músculos y las articulaciones, siendo específicos para los estímulos dolorosos. A nivel visceral la inervación es menos discriminativa.

Cuadro 27-1. Características del dolor neuropático

1. Ocurre en un área que no presenta daño tisular
2. Se puede presentar en una región con déficit sensorial
3. Se relaciona con sensaciones anormales tónicas –disestesias: ardor, etc.– o fásicas –descargas: corrientazo, picada–
4. Dolor ante un estímulo doloroso –alodinia–
5. Sumación prolongada y posdescarga después de estímulos repetitivos
6. Aparición tardía luego de la lesión

Mecanismos periféricos y de sensibilización del nociceptor

Una de las cualidades más importantes del nociceptor es su carácter dinámico, ya que sus umbrales de descarga frente a estímulos nociceptivos (o la generación espontánea de descargas) pueden ser modificados por múltiples mecanismos de sensibilización periférica. Por ejemplo, durante una inflamación local los aferentes pueden ser activados por sustancias como la serotonina y la bradicipina (liberadas de células proinflamatorias), o sensibilizados a través del metabolismo de sustancias producidas por el daño tisular como el ácido araquidónico (liberado por las membranas de las células afectadas) mediante enzimas como la ciclooxigenasa, hasta la producción de

prostaglandinas y otras sustancias hiperalgésicas (figura 27-2). Los leucotrienos, otro subproducto de la misma cadena del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, han demostrado su capacidad de sensibilizar receptores mecanotérmicos (que responden al calor y a la presión) o de generar una respuesta celular inflamatoria local, lo que produce el estado de sensibilización conocido clínicamente como hiperalgesia. Estos compuestos pueden contribuir a la hiperalgesia inflamatoria que no responde a algunos antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores exclusivos de la ciclooxigenasa). Al contrario de las sustancias antes mencionadas, la sustancia P (neurotransmisor sináptico de impulsos nociceptivos) no parece intervenir de manera directa en el proceso de sensibilización periférica. Por otro lado, la presencia de

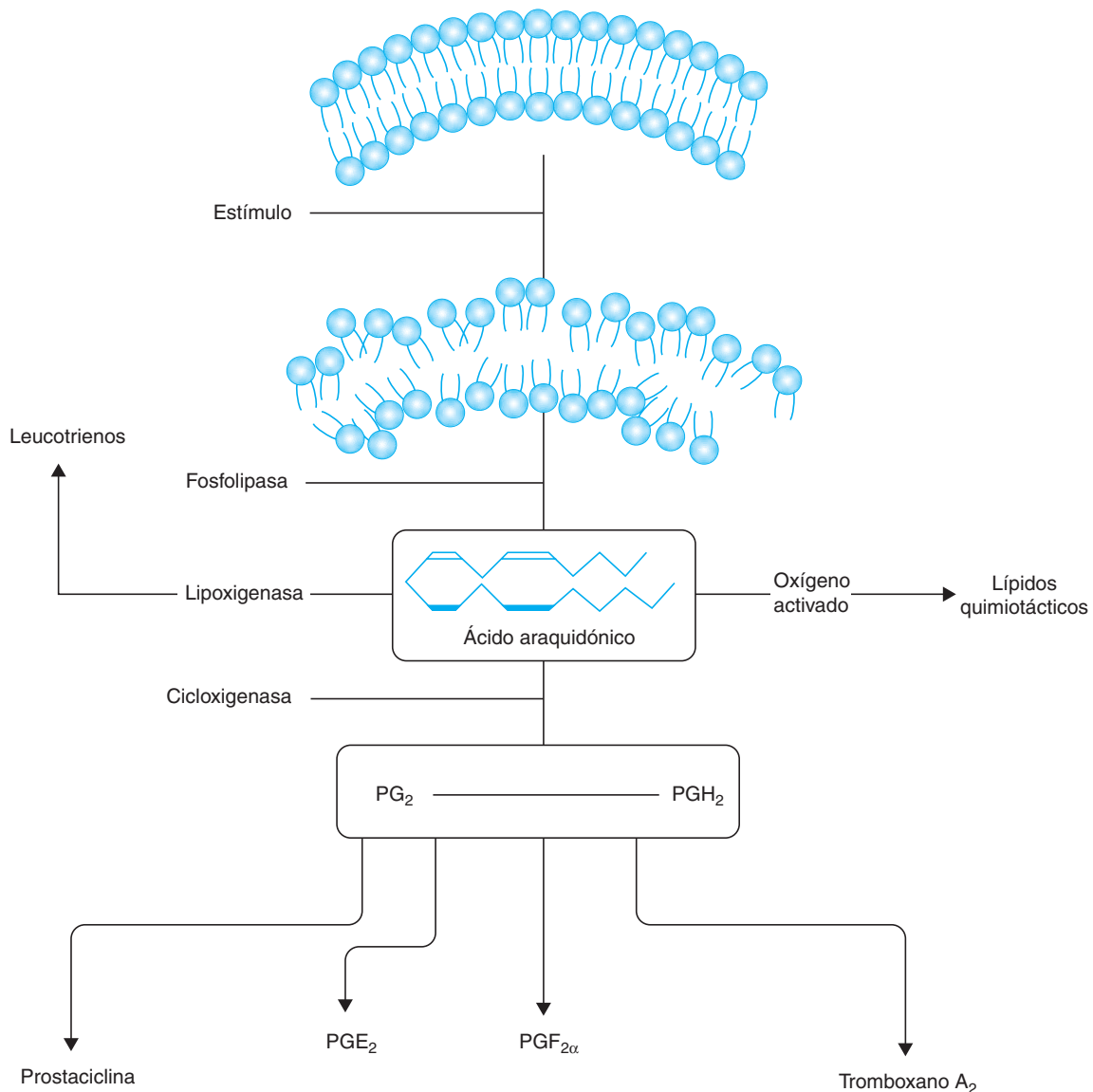


Figura 27-2. Cascada del ácido araquidónico.

receptores opioides periféricos en las fibras nerviosas sugiere la posibilidad de disminuir la sensibilización de estas terminales nerviosas mediante su activación. Esto tiene importancia si se recuerda que la inmersión en agua helada es un conocido activador local de los opiáceos endógenos, lo cual explica la analgesia inducida por este método.

Transmisión del impulso doloroso

Luego de la activación del receptor, el impulso es conducido a través de fibras específicas dentro del nervio, las cuales poseen calibres diferentes (por sus envolturas de mielina); esto condiciona diferencias en la velocidad de conducción. Se han descrito tres clases de fibras A, B y C (cuadro 27-2 y figura 27-3). Las fibras B son fundamentalmente simpáticas y parasimpáticas preganglionares. La información nociceptiva proveniente de las vísceras se conduce a través de fibras A- δ y C dentro de los nervios neurovegetativos. Las fibras C son amielínicas y transmiten tanto estímulos dolorosos como mecánicos (alrededor de 50%). Las fibras A- δ son pobremente mielinizadas y conducen estímulos dolorosos con más rapidez que las fibras C, lo cual tiene aplicaciones clínicas. A pesar de que ambas fibras, A- δ y C, conducen impulsos nociceptivos, las características de las sensaciones son diferentes. Las fibras A- δ fundamentalmente transmiten dolor agudo, mientras que las fibras C lo hacen con el dolor sordo y poco definido. Por ejemplo, después de un pinchazo con una aguja, el dolor agudo percibido inicialmente es conducido por fibras A- δ , mientras que el dolor sordo que le sigue es conducido por fibras C.

Lo anterior tiene importancia cuando se trata de discriminar un dolor de origen neuropático. Éste es el caso de la lesión parcial de un nervio periférico, que puede generar un estado doloroso severo conocido en los humanos como causalgia (hoy denominado síndrome doloroso regional complejo o SDRC), caracterizado por síntomas como dolor espontáneo, hiperestesia evocada por contacto cutáneo leve, alodinia, e hiperalgesia térmica. Estudios experimentales en animales después de ligadura parcial del nervio ciático evidencian que la hiperalgesia térmica es mediada por fibras C, mientras que la alodinia mecánica es mediada por fibras A- δ . En casos de lesiones del nervio producidas por enfermedades metabólicas (diabetes, neuropatía isquémica, entre otras), la existencia de un daño extenso de fibras de un calibre específico explica la aparición de un cuadro clínico de muy difícil manejo.

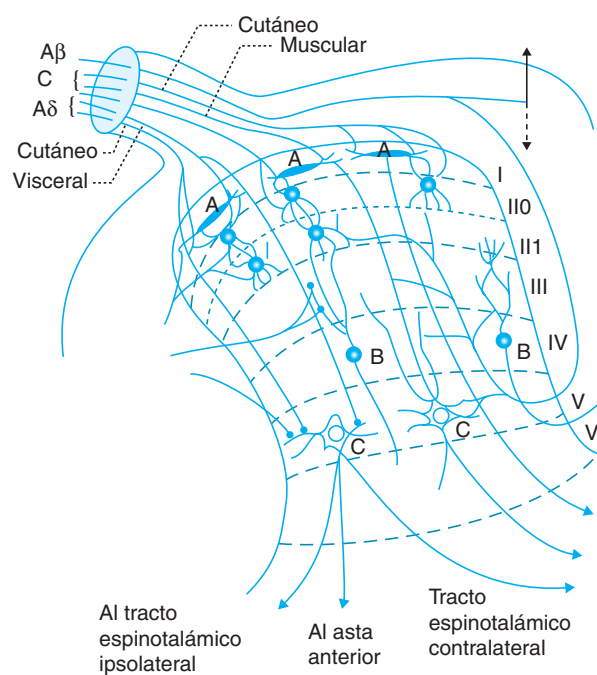


Figura 27-3. Integración nociceptiva en el asta dorsal.

Integración espinal del estímulo nociceptivo

La médula espinal, en particular el asta dorsal, lejos de ser una simple estación de paso y retransmisión de los impulsos dolorosos, constituye un verdadero órgano de integración multisináptica cuyas descripciones histológicas muestran conexiones específicas entre las neuronas aferentes y las diversas zonas descritas en el asta dorsal por Rexed (Rexed, 1952). Si bien ello constituye un elemento importante dentro de la concepción anatómica de la integración del impulso nociceptivo, ha perdido relativa importancia debido a la nueva conceptualización del sistema nervioso como un conjunto integrado por completo, en el cual todas las conexiones, lejos de ser exclusivamente anatómicas, son de carácter funcional (figuras 27-3 y 27-4). La función de una simple sinapsis está integrada por múltiples interconexiones bioquímicas con zonas no relacionadas anatómicamente, las cuales

Cuadro 27-2. Características de las fibras nerviosas

Tipo fibra	Estímulos	Diámetro (μm)	Velocidad Conducción (m/seg)
C	Dolor, estímulos mecánicos	1	0.2 a 1.5
B	Preganglionar autonómico	1	3 a 14
A- δ	Dolor mecánico, temperatura	1	5 a 15
A- γ	Tacto, tono muscular	4	15 a 40
A- β	Tacto, propiocepción	8	40 a 70
A- α	Motor	13	70 a 120

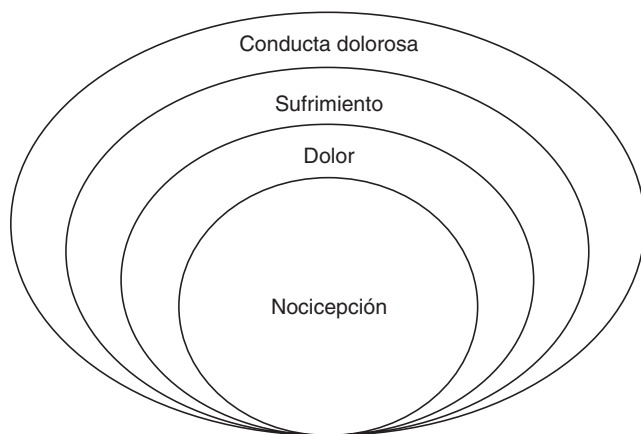


Figura 27-4. Dimensiones funcionales del dolor.

ejercen control y modulación del impulso allí transmitido, muy importante en la médula espinal. Esta nueva conceptualización implica también la capacidad de cambio funcional en gran parte de las interconexiones sinápticas dentro de un concepto conocido como neuroplasticidad.

Los impulsos nociceptivos conducidos por los nervios periféricos espinales para todo el cuerpo y algunos pares craneales para el sistema craneofacial llegan a la médula espinal a través de las raíces dorsales (70%), pero también en grado variable a través de las ventrales (hasta 30%). Lo anterior explica parcialmente los pobres resultados a largo plazo de procedimientos neuroablativos (destrucción de vías nerviosas implicadas en la transmisión de un impulso) para el control del dolor, como la rizotomía dorsal. Otra razón por la cual estos procedimientos no suelen ser efectivos en forma definitiva se encuentra en la capacidad del sistema nervioso para readaptarse a situaciones creadas por una lesión a través de reinervación directa, generación de inervación funcional de áreas lesionadas por segmentos adyacentes y ampliación de campos receptivos en los aferentes primarios. Este proceso ocurre mediante la activación de sinapsis funcionalmente inactivas en el estado normal, o el establecimiento de nuevas funciones por neuronas que antes eran parte de otro sistema (p. ej., la transmisión de dolor por fibras nerviosas A- β dedicadas a estímulos sensorio-discriminativos). Esta capacidad, conocida como "neuroplasticidad", es la mejor cualidad del sistema nervioso que sirve de base para el desarrollo de nuevas habilidades en el ser humano, pero al mismo tiempo (en su lado negativo) puede generar un estado de conexiones funcionales anormales en el sistema de nocicepción que produce estados intratables de dolor luego de lesiones (accidentales o iatrogénicas) del sistema nervioso.

Dentro del asta dorsal debe resaltarse la importancia de la sustancia gelatinosa de Rolando, compuesta por las láminas 2 y 3 de Rexed, en la cual se realiza gran parte de la modulación (tanto central como periférica) que se ejerce en la transmisión de impulsos nociceptivos, y que ha servido de base para entender la fisiología de la inte-

gración espinal del dolor. Es el núcleo fundamental de la famosa "teoría de la compuerta" (Melzack y Wall, 1965), que hacia el decenio de 1960-69 inició el camino del entendimiento de los mecanismos espinales de modulación, y que a pesar de haber sido reevaluada, explica el mecanismo por el cual la actividad de las fibras gruesas (de rápida conducción hacia la médula) es capaz de bloquear o modular la transmisión de un impulso doloroso (transmitido por fibras delgadas de menor velocidad) al "cerrar la compuerta" mediante la inhibición de la neurona transmisora a donde llegó el impulso en la médula (modulación periférica). Este bloqueo o modulación en el asta dorsal también se ejerce en forma descendente desde centros superiores (por estímulos cognitivos desde la corteza, el llamado efecto placebo, o por estímulos desde el hipotálamo o el tallo encefálico) que son conducidos por el funículo dorsolateral y mediados por la liberación de péptidos y otras sustancias inhibitoras endógenas como las endorfinas, la serotonina, el GABA y la neurotensina (modulación endógena descendente).

Sistemas ascendentes y percepción consciente del dolor

La principal vía ascendente para los impulsos sensoriales es el tracto espinotalámico lateral. Los tractos espinotalámicos se han dividido tradicionalmente en neoespinotalámico y paleoespinotalámico. El neoespinotalámico está compuesto por fibras que conectan el asta dorsal con el núcleo posterior del tálamo, desde donde se proyectan hacia la corteza las neuronas de tercer orden. De esta manera se produce información concreta y discriminativa sobre el dolor en la corteza cerebral. El paleoespinotalámico (espinorreticular), formado por fibras más cortas, se proyecta sobre la sustancia reticular, la protuberancia, el tallo encefálico y los núcleos mediales del tálamo. Este sistema está fundamentalmente relacionado con las funciones automáticas reflejas (respiratorias, circulatorias y endocrinas) generadas por el dolor. No todos los impulsos son conducidos exclusivamente por los tractos espinotalámicos (otros sistemas, como el espinomesencefálico, los sistemas ascendentes propioespinales y el lemnisco medial, también transmiten estos impulsos), y no todos los impulsos aferentes hacen sinapsis en el asta dorsal, pues algunos ascienden directamente a niveles superiores por los cordones posteriores. Esto tiene implicaciones clínicas importantes, si se tiene en cuenta que los fármacos analgésicos no actúan en todos los niveles del sistema de transmisión. Se podría pensar que la corteza somatosensorial no es imprescindible en la percepción del dolor, pero no sólo es una parte fundamental de la experiencia dolorosa, sino que es muy importante en la regulación de la actividad subcortical que integra las dimensiones afectivas del dolor y su discriminación.

Sistemas descendentes

Los sistemas descendentes integrados a la nocicepción fueron originalmente descritos como sistemas inhibitorios que descendían por el funículo dorsolateral para ejer-

cer su actividad inhibitoria en el asta dorsal como se mencionó antes. Hoy día, la concepción acerca de la función de estos sistemas es la de control bidireccional, lo cual quiere decir que este sistema no sólo puede inhibir la transmisión supraespinal del impulso, sino que por el contrario puede facilitarla, formando un verdadero sistema de encendido y apagado en los circuitos de transmisión dolorosa (Fields, 1988). Las aplicaciones clínicas de la existencia de estos sistemas son enormes: la concepción de un mecanismo amplificador central del dolor sugiere que pueden existir estados dolorosos generados puramente en el sistema nervioso central (¿dolor psicogénico?); una muestra de ello podría ser la exagerada atención que los pacientes de dolor crónico prestan a sus sensaciones somáticas. Esto también explica el estado conocido como analgesia inducida por estrés, en el cual está suprimida toda percepción consciente y refleja del dolor, vital para las funciones de defensa de todas las especies.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DOLOR

El dolor es una experiencia subjetiva que no puede medirse directamente. Sin embargo, existe una serie de pruebas que pueden orientar al especialista médico, que van desde el análisis sencillo que a diario realiza en su consultorio hasta los complejos análisis de factores conductuales y de personalidad que se relacionan con la queja dolorosa, o con la observación del dolor en los niños. A grandes rasgos los métodos para la evaluación del dolor son de dos clases: subjetivos (escalas) y objetivos, por lo general indirectos y de cuantificación muy relativa (termografía, reflejos cardiovasculares, neuroconducción y análisis de la conducta motora). Aunque todos ellos pueden evaluar dimensiones específicas del dolor, lo más práctico para el especialista médico es guiarse inicialmente por la intensidad del dolor medida de manera subjetiva por el paciente mediante escalas, y más adelante, de acuerdo con la dificultad del caso, hacer uso de todos los demás instrumentos. La evaluación correcta del dolor implica la consideración diagnóstica de sus dos dimensiones fundamentales: sensorial y afectivo-motivacional. Para el caso del dolor crónico, en el cual hay gran compromiso de las esferas afectiva y conductual, la evaluación es muy compleja, y además del análisis de la intensidad del dolor, implica un sinnúmero de pruebas que analizan la personalidad del paciente, la conducta dolorosa motora y verbal, la presencia de ganancias secundarias, y los trastornos cognitivos y motivacionales que modifican la manifestación dolorosa.

Según el tipo de dolor descrito en el interrogatorio se puede sospechar el mecanismo implicado, y por consiguiente se puede deducir la mejor opción terapéutica. Por ello las preguntas: "¿Cómo siente el dolor?", "¿dónde siente su dolor?", "¿con qué se calma o agrava su dolor?" son una excelente guía diagnóstica para inferir el mecanismo y origen de la queja dolorosa. De esta manera se

podrá prever cuál es el tratamiento farmacológico de elección en cada paciente dependiendo de si su dolor es visceral, somático, neurogénico o mixto. Para evaluar la intensidad del dolor (magnitud del dolor comparada subjetivamente por el paciente, y en principio nunca por el examinador, frente a una escala) se recomienda utilizar tres sistemas de medida: 1) La **escala verbal numérica**, en la cual el paciente describe como un número la intensidad de su dolor en una escala de 0 a 10, donde 0 es nada de dolor y 10 es el máximo dolor imaginable, 2) La **escala visual análoga** (figura 27-5), que es una línea recta con los extremos marcados respectivamente como sin dolor y máximo dolor, y 3) El **cuestionario de dolor de Melzack-McGill**, adaptado a la lengua española y validado (Bejarano *et al.*, 1985; cuadro 27-3), el cual, además de medir la intensidad del dolor, provee índices de compromiso sensorial, afectivo y evaluativo en el paciente examinado, lo cual es muy importante para el manejo apropiado de sus manifestaciones. Asimismo, en algunos casos se encuentra indicado el uso de escalas de evaluación análogas en pacientes pediátricos, con representación de colores o de expresiones faciales (figura 27-6). En este punto debe recordarse que el uso de estas escalas depende del tipo de dolor evaluado (en general, se usan sólo la numérica y la visual análoga en los estados posoperatorios, y las demás en los pacientes con dolor crónico; cuadro 27-4).

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Como experiencia multidimensional, el manejo del dolor depende de manera fundamental de la inhibición de los mecanismos que generan su presencia: si se trata de una excitación directa de los receptores y fibras (como en el caso de una lesión en curso) el recurso es la inhibición de la nocicepción, ya sea mediante el bloqueo nervioso, la supresión de la activación neural por medios físicos (frío) o mediante el retiro del estímulo (p. ej., la anestesia regional para los estímulos quirúrgicos; AHCPR, 1992;

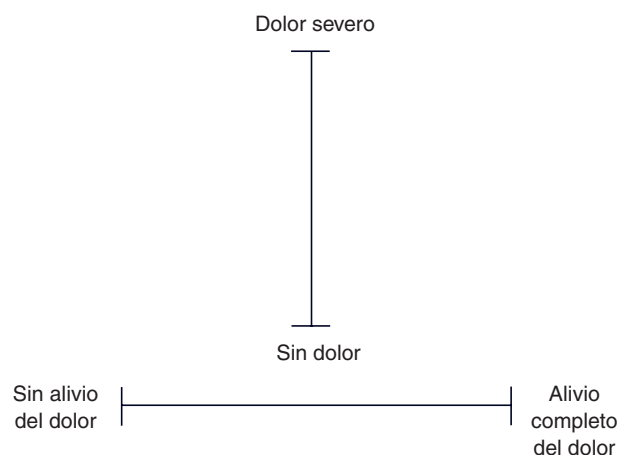


Figura 27-5. Escala visual análoga (Huskinsson, 1983).

Cuadro 27-3. Cuestionario de Melzack-McGill

1 Que tiembla Que pulsa Que vibra Que martilla	2 Brusco Corrientazo Disparo	3 Como agujas Que perfora Que apuñala	4 Punzante Cortante
5 Que pellizca Que presiona Que tritura Como un calambre	6 Como tirones Que estira Que retuerce	7 Caliente Ardor Que quema	8 Comezón Rasquiña Hormigueo
9 Lento Resentido Que lastima	10 Sensible Tenso Como si fuera a partir	11 Fatigante Extenuante	12 Enfermante Sofocante
13 Que da miedo Deprimente	14 Violento Cruel Fastidioso Que mata	15 Desesperante Enceguecedor	16 Molesto Problemático Intenso Insoportable
17 Que se extiende Que penetra Que traspasa	18 Rígido Tirante Que aprieta Que desgarrar	19 Frío Helado Congelado	20 Repugnante Atroz Agonizante Torturante

(Bejarano *et al.*, 1985).

Bejarano, 1988). Pero si el fenómeno corresponde a sensibilización inflamatoria (como en el caso del traumatismo de tejidos blandos), el mejor recurso es la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales además de su acción inhibitoria sobre los mecanismos de inflamación y sensibilización poseen un efecto analgésico central. Cuando el dolor se presenta con un gran componente de sensibilización central (sumación temporal, ampliación del campo receptivo, entre otros), la aproximación inicial debe ser la administración de analgésicos centrales (tipo opiáceos de preferencia), acompañados de antiinflamatorios. Pero si el fenómeno es producido por contractura del músculo liso, el manejo es con antiespasmódicos preferiblemente.

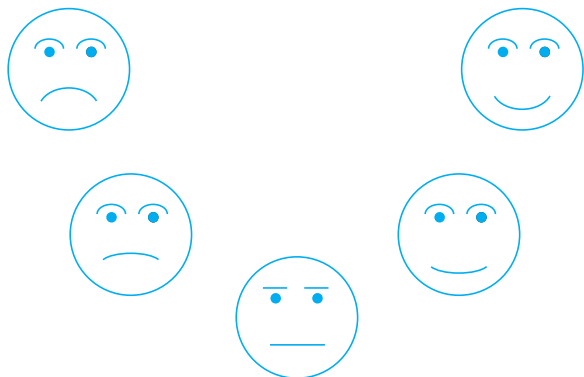


Figura 27-6. Escala análoga de sonrisas para pacientes pediátricos.

En el caso del dolor neuropático, el objetivo se debe centrar en la interrupción de los mecanismos implicados, los cuales se relacionan con: 1) inestabilidad de las membranas o de sus sinapsis, que por lo común se manejan con estabilizadores de membrana (anticonvulsivantes, anestésicos locales, o ambos, por vía sistémica), o con disminución de la transmisión ascendente mediante el estímulo de los circuitos inhibidores descendentes (GABA-agonistas como baclofén y ácido valproico); 2) anomalías en la integración sináptica que producen generalmente disestesias, cuyo tratamiento más efectivo se centra en el incremento de la modulación sináptica mediante la inhibición de la recaptación de neuroaminas como la serotonina y la noradrenalina (compuestos tricíclicos), y la disminución de las concentraciones de la sustancia P (capsaicina local en los campos receptivos sintomáticos); 3) procesos inflamatorios del tejido neural (esteroides, AINE); 4) disminución de la modulación periférica segmentaria, como en el caso de las neuropatías dolorosas de fibra delgada, cuyo manejo se centra en la disminución de la liberación de neurotransmisores en la sinapsis proximal (capsaicina) y en la estimulación eléctrica transcutánea (TENS); 5) anomalías de la integración central, como en el dolor secundario a eventos cerebrovasculares, y 6) mecanismos de deafferentación, como el dolor posamputación.

MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

El uso de analgésicos es una de las prácticas más comunes en la población general. Casi 70% de las personas utilizan

Cuadro 27-4. Técnicas para la evaluación de la intensidad dolorosa

Técnica	Graduación	Cuestionario
Escala verbal numérica	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sin dolor Peor dolor imaginable	¿Qué número describe mejor la intensidad de su dolor?
Escala visual análoga	Sin dolor Peor dolor imaginable -----	Coloque una raya en el sitio que localice su dolor
Escala verbal global	0. No dolor 1. Leve 2. Moderado 3. Intenso 4. Insoportable	¿Cuál (número o) palabra describe mejor su dolor?
Registro diario (Evaluación conductual)	Actividad registrada a través del día en forma simultánea al registro numérico de la intensidad dolorosa	Registre en forma horaria la actividad que esté realizando y la intensidad del dolor
Observación de la conducta motora manifiesta	Identificación y registro de las respuestas fisiológicas neurovegetativas y de la conducta motora (actividad motora, horas de actividad y reposo, signos de actividad simpática)	Examen clínico

analgésicos que no necesitan prescripción médica. Esto hace indispensable que el médico que los prescribe tenga un conocimiento detallado de cada uno de estos fármacos. En la actualidad se considera que el uso de analgésicos se encuentra indicado cuando la respuesta orgánica al dolor, la sensación dolorosa por las emociones relacionadas con él (miedo, ansiedad, y demás), comprometen el comportamiento de la persona. De la misma manera, el tratamiento farmacológico del dolor está indicado cuando la respuesta al dolor aumenta en forma masiva los reflejos o produce una respuesta cortical automatizada o choque emocional. Debe abandonarse la práctica tan infortunadamente extendida de no administrar analgésicos durante la fase diagnóstica de cualquier estado patológico ya que no sólo es falaz el hecho de que dificulta el diagnóstico, que en la práctica clínica se basa más en el estudio clínico y en los resultados de laboratorio, sino que un dolor innecesariamente prolongado dificulta su control farmacológico posterior (Ready y Edwards, 1992). Entre los fármacos utilizados con más frecuencia en la actualidad para el tratamiento del dolor se encuentran los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, los bloqueadores de los canales de calcio, los anticonvulsivantes, los antiarrítmicos y los analgésicos opiáceos y no opiáceos. A continuación se describen algunas de las propiedades farmacológicas más importantes de los fármacos más comúnmente utilizados para el tratamiento del dolor.

Opiáceos

Los opiáceos son los fármacos que con más frecuencia se utilizan para el tratamiento del dolor. Por desgracia, su uso de forma crónica ocasiona dependencia psicológica. El mecanismo de acción de estos fármacos está relacionado con su afinidad por los receptores μ_1 , μ_2 , δ y κ . La afinidad por los receptores μ_1 es responsable por el efec-

to analgésico, en tanto que la actividad sobre los receptores μ_2 ocasiona miosis, inhibición del peristaltismo intestinal, depresión respiratoria, bradicardia, euforia y las características psicológicas de la dependencia. Estos compuestos hiperpolarizan las neuronas aumentando la entrada de potasio a la célula, al mismo tiempo que inhiben la liberación de neurotransmisores al inhibir la entrada de calcio.

Codeína

La codeína es un analgésico débil que se metaboliza a morfina. En contraste, la hidroxicodeína se metaboliza a hidroximorfona. La codeína puede inducir la secreción de la hormona antidiurética. Este efecto, al igual que la potencia analgésica, depende de aspectos genéticos de cada paciente, en especial aquellos relacionados con polimorfismos en el sistema metabólico CYP-450. La dosis de codeína tiene que reducirse de acuerdo con la depuración de creatinina, especialmente cuando ésta es inferior de 10 a 50 mL/min.

Hidrocodona

La hidrocodona tiene un alto potencial de inducir abuso, lo cual quizá esté relacionado con su capacidad de producir euforia, mediada por los receptores μ_2 . La duración del efecto analgésico es de 4 a 6 h, y los síntomas y signos de abstinencia aparecen 48 a 72 h después de la última dosis. Entre los efectos secundarios con más frecuencia observados se encuentran sedación, náuseas, vómito, prurito, estreñimiento y retención urinaria.

Morfina

La morfina es un analgésico opiáceo utilizado con mucha frecuencia para el tratamiento del paciente con dolor. En el cuadro 27-5 se resumen las características más impor-

Cuadro 27-5. Analgésicos opiáceos

Fármaco	Dosis IM inicial (mg)	Duración del efecto (horas)	Vida media plasmática (horas)
Morfina	10	4.5	3.0
Meperidina	74	3.0	3.5
Hidromorfona	1.5	4.5	2.5
Metadona	10	4.5	24.0
Codeína	130	4.5	3.0
Levorfanol	2	4.5	14.0

(Fields, 1988).

tantes de los diferentes analgésicos opiáceos. Se estima que aproximadamente 33% de la morfina se une a las proteínas mientras que el 67% restante se distribuye a los diferentes tejidos corporales. A pesar de que cruza con dificultad la barrera hematoencefálica, se alcanzan con rapidez concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza a nivel hepático y se elimina por el riñón. En teoría, la morfina reduce el dolor originado por la activación de nociceptores. Es menos efectiva en el dolor ocasionado por lesiones del sistema nervioso central, porque éste no se debe a la activación de las vías normalmente comprometidas en la transmisión del dolor. Cuando se va a utilizar morfina o cualquiera de sus equivalentes en un paciente con dolor, debe iniciarse con una dosis individualizada. La respuesta debe evaluarse en el momento en el cual se logra el efecto analgésico máximo (45 min si la vía utilizada es la intramuscular, 30 si es la endovenosa y 60 si la morfina es administrada por vía oral). En ese momento el paciente debe referir un alivio de al menos 50% de su dolor. Si esto no ocurre, debe añadirse una nueva dosis, generalmente 60% de la primera. El intervalo entre las dosis debe ser tal que la morfina se administre antes que la intensidad del dolor se incremente de nuevo. Finalmente, los efectos colaterales del uso de los opiáceos son alteraciones del estado de la conciencia, náuseas, vómito, sedación, depresión respiratoria, supresión de la tos y miosis, entre otros. Un aspecto de gran controversia es la inducción iatrogénica de tolerancia y adicción. Algunos expertos afirman que la tolerancia es inusual en pacientes tratados en ambientes médicos. Sin embargo, otros han encontrado que 9% de los adictos a opiáceos lo son debido a la prescripción médica.

Oxicodona

Éste es uno de los fármacos con más abuso en la actualidad. La oxicodona es metabolizada en el hígado y excretada por los riñones. Los efectos secundarios con más frecuencia observados son euforia, diaforesis, confusión y problemas de memoria. La oxicodona está contraindicada en pacientes con hipercapnia y en aquellos con íleo adinámico o paralítico.

Oximorfona

La oximorfona es una alternativa terapéutica excelente, especialmente en el paciente geriátrico. Este fármaco se

une de manera principal a los receptores μ_1 , lo cual disminuye en forma significativa la incidencia de euforia y adicción. Se recomienda administrarla 1 h antes de cada comida o 2 h después. Es en particular útil en aquellos pacientes con necesidad de analgesia durante 12 h o más.

Meperidina

La meperidina es un opiáceo sintético. Los efectos de este fármaco no son reversibles con el uso de naloxona. Luego de su administración repetida, su metabolito (normeperidina) se acumula, lo que induce depresión respiratoria y excitación del sistema nervioso central con hiperreflexia, mioclonos, convulsiones y agitación. Sus efectos anticolinérgicos se manifiestan clínicamente como retención urinaria y problemas de conducción cardíaca. La meperidina también bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina y de serotonina, lo cual puede generar un síndrome serotoninérgico que puede ser mortal. Se recomienda evitar el uso concomitante de meperidina e inhibidores de la monoaminooxidasa, al igual que con algunos inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina. Finalmente, debe recordarse que la meperidina puede agravar síndromes convulsivos preexistentes. El síndrome de retiro y abstinencia en estos pacientes puede durar de 4 a 5 días.

Metadona

La metadona es un agonista de los receptores μ_1 y antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Su efecto analgésico dura de 4 a 6 h. Su empleo crónico puede inducir su autometabolismo. Entre los efectos secundarios más a menudo observados se encuentran miosis, edema de las extremidades inferiores, hipotensión, bradicardia, liberación de histamina, vasodilatación periférica y movimientos coreiformes (los cuales mejoran luego del uso de clonazepam), así como la inducción de defectos de la conducción cardíaca, especialmente *torsades de pointes*, caracterizado por prolongación del intervalo QT. El síndrome de abstinencia secundario al abuso de metadona puede durar de 6 a 7 semanas.

Antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico y en general los antiinflamatorios no esteroideos actúan al nivel de los receptores periféricos del dolor, lo que inhibe su activación después de la inflamación o del daño tisular. Estos fármacos inhiben la ciclooxigenasa, lo cual bloquea la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas. Debe considerarse el uso de estos fármacos en el tratamiento del dolor originado por el daño de tejidos periféricos, en particular cuando el componente inflamatorio es importante. El uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas provee analgesia, antipirexia, prolongación del tiempo de sangrado, irritación gástrica, náuseas y vómito. El ácido acetilsalicílico es absorbido por completo en el tracto gastrointestinal, y alcanza su concentración máxima en 2 h. Al administrarse en forma repetida, se satura la vía metabólica y la vida media en el plasma se prolonga. De esta manera, mien-

tras la vida media después de una dosis única es de 2 h, ésta se prolonga hasta 12 h con una dosis de 4 a 6 g/día en dos tomas. En adultos se recomienda comenzar con una dosis de 650 mg cada 4 h. Si con esta cantidad no se obtiene el efecto deseado, puede aumentarse en forma progresiva con incrementos de 325 mg, hasta llegar a 1 300 mg cada 4 h. En el cuadro 27-6 se resumen algunas de las características más importantes de los antiinflamatorios no esteroideos.

Es importante recordar algunas de las interacciones observadas entre los diferentes analgésicos. Se ha descrito que al combinar dos analgésicos de familias distintas en dosis bajas (p. ej., paracetamol y ácido acetilsalicílico) se logra un mejor efecto analgésico. Se ha descrito también un efecto aditivo importante con la adición de un analgésico opiáceo y paracetamol o con antiinflamatorios no esteroideos. La cafeína aumenta el efecto analgésico del paracetamol y del ácido acetilsalicílico. Los pacientes que reciben 65 mg de cafeína requieren 40% menos ácido acetilsalicílico o paracetamol para lograr un efecto analgésico deseado.

Antidepresivos

El uso de antidepresivos tricíclicos ha mostrado efectividad en el tratamiento del dolor relacionado con entidades tales como la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, la cefalea tipo tensión y la migraña. Al parecer, este grupo de fármacos aumenta la acción de los mismos sistemas neuronales que median la analgesia por opiáceos. La efectividad de los antidepresivos se relaciona con su acción en el sistema nervioso sobre las aminas biogénicas, al bloquear su recaptación presináptica. Sin embargo, estudios en animales han demostrado que los antidepresivos tricíclicos pueden producir analgesia en forma directa o por aumento sobre la acción de los opiáceos. El más utilizado de ellos es la amitriptilina. Sin embargo, la desipramina es un fármaco que produce menor sedación y tiene menos efectos anticolinérgicos. La dosis recomendada de amitriptilina es 75 mg/día, sensiblemente inferior a la dosis antidepresiva. En algunas entidades dolorosas se han descrito empeoramiento de los síntomas con dosis superiores. El tiempo requerido para alivio del dolor es en promedio de 4 a 5 días. Debe

recordarse que la amitriptilina puede causar, entre otros efectos colaterales, trastornos en la conducción cardiaca, visión borrosa, xerostomía, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria y problemas de memoria. El bupropión es un antidepresivo que inhibe la retoma de dopamina y noradrenalina. La ventaja más importante de este antidepresivo es que la incidencia de efectos cardiovasculares secundarios es mínima. Otros antidepresivos que se han ensayado para el tratamiento del paciente con dolor son la venlafaxina y la nefazodona. La venlafaxina tiene la ventaja de proveer los beneficios de otros antidepresivos sin los efectos secundarios que se observan con los antidepresivos tricíclicos.

Anticonvulsivantes

Entre las entidades dolorosas en las cuales se ha informado mejoría del dolor con la administración de anticonvulsivantes se encuentran la neuralgia del trigémino, la neuralgia glossofaríngea, dolores paroxísticos observados en pacientes con esclerosis múltiple y dolores lancinantes en pacientes con situaciones especiales tales como estados poslaminectomía, neuralgia posherpética y neuropatía diabética. El uso de carbamazepina se ha informado útil en pacientes con neuropatía diabética, neuralgia posherpética y dolor de origen central. Algunas series de casos también describen un efecto benéfico con el uso de clonazepam y gabapentina, así como con la combinación de amitriptilina y ácido valproico en el tratamiento de pacientes con dolor de origen neuropático.

Topiramato

El topiramato bloquea los canales de sodio y de calcio, disminuyendo de esta manera el potencial de acción. Simultáneamente activa los receptores GABA, antagoniza la activación de los receptores AMPA y kainato (los cuales se activan durante el dolor neuropático), y tiene un efecto inhibitorio sobre el glutamato. La absorción es rápida y la biodisponibilidad es superior a 80%. El estado estable de este fármaco se logra en 4 días y la unión a las proteínas es de solamente 13 a 17%, lo cual es de beneficio especialmente en aquellos pacientes con hipoalbuminemia e hipocalcemia. El metabolismo es mínimo, con 70% del fármaco recuperado sin cambios en la orina después de 18 a 20 horas de la primera dosis. Algunos pacientes pueden presentar parestesias y anorexia como efectos secundarios al uso de este fármaco. También es posible observar enlentecimiento cognitivo y dificultad para encontrar palabras en un número reducido de pacientes.

Gabapentina

La gabapentina es un bloqueador de los canales de calcio, indicado para el tratamiento de las convulsiones parciales, la neuralgia posherpética y el dolor neuropático. La dosis debe disminuirse en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 60 mL/min. Entre los efectos secundarios más comúnmente descritos se encuentran ma-

Cuadro 27-6. Características más importantes de algunos analgésicos no opioides

Fármaco	Efecto máximo (horas)	Vida media plasmática (horas)	Dosis analgésica (mg)
Aspirina	2.0	4 a 6	625
Diflunisal	2.5	10.0	500
Ibuprofén	1.5	3.0	400
Naproxén	3.0	12.0	250
Fenopofén	2.0	2.5	200
Acetaminofén	1.0	2.0	500

(Fields, 1988).

reo, somnolencia, fatiga, ataxia, edema, visión borrosa, astenia, ganancia de peso y prolongación del intervalo QT. Este fármaco se elimina en su casi totalidad por la orina sin metabolizarse. Otra ventaja es una muy baja unión a proteínas (3%) lo cual es importante en el paciente geriátrico o en aquel con hipoalbuminemia o con hipocalcemia.

Tramadol

El tramadol es un analgésico atípico que actúa como agonista de los receptores μ_1 en el cerebro y como inhibidor de la recaptación de serotonina en la médula espinal. El efecto depresor respiratorio con el tramadol es inferior al observado con los opiáceos y su potencial de inducir abuso es bajo, por lo cual con frecuencia se utiliza para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico. La combinación de tramadol con antiinflamatorios no esteroideos ha demostrado ser de beneficio para el tratamiento de algunos pacientes con dolor crónico refractario. Se recomienda una dosis inferior a 300 mg/día en pacientes mayores de 75 años de edad. Debe tenerse cuidado con la dosis en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min (la dosis recomendada es 200 mg/día) y en aquellos con cirrosis hepática (100 mg/día). Algunos estudios han encontrado que, especialmente en la población geriátrica, la combinación de tramadol con paracetamol (325 mg) es tan efectiva o incluso superior al uso de meperidina, hidrocodona o codeína.

Analgésicos tópicos

La capsaicina y la lidocaína son los dos analgésicos tópicos más comúnmente utilizados para el manejo del dolor.

Capsaicina. Se cree que el mecanismo de acción de este compuesto es la depleción de la sustancia P de manera selectiva en las fibras nociceptivas de diámetro pequeño, disminuyendo de esta manera el impulso nociceptivo procedente de aferentes en degeneración y regeneración. El compuesto se administra en forma de crema que debe ser aplicada tres veces al día. La mayoría de los pacientes experimentan un dolor tipo quemazón después de cada dosis durante al menos una semana. Después de esto puede esperarse algún alivio del dolor con la aplicación de la crema. En algunos estudios se ha atribuido un fuerte efecto placebo al uso de capsaicina en pacientes con dolor.

Lidocaína. Los parches de lidocaína (5%) son útiles para el alivio de la alodinia al igual que de otra gran variedad de formas de dolor neuropático. Se debe aplicar solamente sobre áreas en que la piel esté intacta, cada 12 o 24 h. Además de sus propiedades como bloqueador de los canales de sodio, la lidocaína también actúa sobre las fibras A- δ y C en el asta dorsal de la médula espinal.

ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA

Este método de tratamiento se basa en el principio que axones mielinizados tienen un umbral eléctrico inferior al de los axones de diámetro menor, sin producirse dolor cuando son activados, lo cual permite que sean estimulados en forma selectiva sin producir malestar. Se ha encontrado que con el uso de esta técnica se logra un alivio considerable del dolor en algunos pacientes con neuropatías o radiculopatías. Sin embargo, después de un año de uso sólo 30% de los pacientes refieren disminución de los síntomas dolorosos.

REFERENCIAS

- AHCPR. Acute Pain Management: Operative and medical procedures. US Dept. of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline, 1992: 5.
- Bejarano PF *et al.*: Evaluación del dolor: Adaptación del cuestionario de McGill. Revista Col de Anestesiología 1985; 13:321-351.
- Bejarano PF: Dolor agudo, crónico y de origen maligno. Memorias del Tercer Curso Colombiano sobre el Dolor Publicado por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Bogotá, D.E., 1988.
- Bejarano PF, Jaramillo I: Fisiopatología del organismo con enfermedad terminal, cap. 3. En: *Morir con dignidad, fundamentos del cuidado paliativo*. Santa Fe de Bogotá, D.C.: Amazonas Editores, 1992.
- Bejarano PF, Herrera P: Dolor. En: Toro J, Vallejo E (ed). *Tratado de neurología clínica*. Santa Fe de Bogotá, D.C.: Lerner, 1994.
- Bonica JJ: Anatomic basis of nociception and pain. En: Bonica JJ. *The management of pain*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990.
- Fields H: Sources of variability in the sensation of pain. Pain 1988;33:195-200.
- Huskinsson H: Visual analogue scales. En: Melzack R (ed). *Pain measurement and assessment*. New York: Raven Press, 1983: 33-37.
- IASP-International Association for the Study of Pain-, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994.
- Kubler-Ross E: *On death and dying*. New York: McMillan Publishing Co., 1964.
- Melzack R, Wall P: Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971.
- Ready LB, Edwards T (ed): Management of acute pain: A practical guide. (Informe de la Fuerza de Trabajo en Dolor Agudo de la IASP.) Seattle: IASP Publications, 1992.
- Rexed B: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol 1952;96: 415.

Dolor lumbar

Alejandro Tobón

La médula espinal comunica información crucial entre el cerebro y el resto del cuerpo. Es el centro de múltiples procesos patológicos, algunos de los cuales (p. ej., la compresión medular) son tratables pero rápidamente progresivos si no son manejados de forma apropiada. El presente capítulo revisa conceptos básicos acerca de la evaluación y manejo de las radiculopatías cervicales, dolor lumbar, mielopatía aguda y estenosis de la columna cervical.

RADICULOPATÍA CERVICAL

La radiculopatía cervical es un proceso patológico generado por compresión e inflamación de la raíz nerviosa a nivel del foramen cervical. La incidencia anual de este fenómeno en la población general es de aproximadamente 85 por cada 100 000 personas (Malanga, 1997). Las causas más comunes son las hernias del disco intervertebral y espondilosis cervical. En raras ocasiones puede ser producida por tumores intraespinales o extraespinales, quistes sinoviales y fistulas durales arteriovenosas, entre otros (Kohno, 1996).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El síntoma más común es dolor localizado en el cuello, hombro, brazo o tórax dependiendo de la raíz afectada. El dolor tiende a aumentarse con maniobras de Valsalva, movimientos del cuello o diferentes posiciones. Los trastornos sensitivos como parestesias y hormigueo son también frecuentes. En ocasiones una debilidad muscular en el miotoma involucrado puede ser aparente.

Henderson *et al.*, (1983) revisaron la presentación clínica en más de 800 pacientes con radiculopatía cervical, encontrando dolor en la extremidad superior en 99.4%, déficits sensitivos en 85.2%, dolor cervical en 79.7%, reflejos disminuidos en 71.2%, déficits motores en 68%,

dolor escapular en 52.5%, dolor torácico en 17.8% y cefalea en 9.7%.

Los hallazgos en la exploración física dependen de la raíz comprometida (cuadro 28-1). Los niveles más comunes son C7 y C6 (Heiskari, 1986). La semiología es muy importante no sólo para identificar el nivel causante de los síntomas (muchos pacientes tienen cambios en los estudios imagenológicos en varios niveles), sino también para diferenciar otros trastornos como mononeuropatías y enfermedades osteomusculares (cuadro 28-2).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La resonancia magnética es el estudio de elección en pacientes con sospecha de radiculopatía cervical (figura 28-1). Es importante observar que sujetos asintomáticos pueden tener evidencia de hernia de disco o cambios espondilóticos de la columna cervical. Aproximadamente 10% de las personas menores de 40 años tienen hernia de disco, y algunos cambios degenerativos del disco intervertebral están presentes en 60% de las personas mayores de 60 años sin que se asocien a síntomas clínicos (Abbed, 2007). La decisión para realizar una resonancia magnética debe reservarse para pacientes que persisten con síntomas después de un tratamiento convencional o aquellos que presenten signos de alarma como sospecha de infección (fiebre, inmunosupresión, uso intravenoso de drogas), tumor, o datos físicos sugestivos de compresión del cordón espinal (Carette, 2005).

Otros estudios imagenológicos como radiografías de columna o mielografías tienen utilidad limitada en la evaluación de pacientes con sospecha de radiculopatía cervical. La mielografía con tomografía axial computarizada es el estudio de elección en aquellos pacientes en quienes un estudio de imágenes por resonancia esta contraindicado.

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden ser de utilidad, en especial cuando la historia clínica y la exploración física no son típicas. Los hallazgos más frecuentes son actividad de inserción anor-

Cuadro 28-1. Examen físico en radiculopatía cervical

Raíz	Dermatoma	Miotoma	Reflejo
C3	Región supraclavicular, suboccipital y auricular posterior	Trapezio, <i>levator scapulae</i> , esternocleidomastoideo	Ninguno
C4	Región infraclavicular, cervical posterior y área posterior del hombro	Trapezio, romboides, <i>levator scapulae</i>	Ninguno
C5	Región superolateral del brazo	Pectoral mayor, supraespinoso, deltoides, bíceps, braquiorradial	Pectoral, bíceps
C6	Región lateral del brazo y antebrazo, dedos pulgar e índice	Bíceps, braquial, braquiorradial, <i>extensor carpi radialis</i> , supinador	Bíceps, braquiorradial
C7	Región posterolateral del brazo y del antebrazo, tercer dedo	Tríceps, <i>pronator teres</i> , <i>flexor carpi radialis</i> , <i>extensor carpi ulnaris</i> , <i>abductor pollicis brevis</i>	Tríceps
C8	Región medial del brazo y del antebrazo, cuarto y quinto dedos	<i>Flexor digitorum superficialis</i> , <i>pronator quadratus</i> , <i>flexor pollicis longus</i>	Ninguno
T1	Región axilar y pectoral, región medial del brazo y proximomedial del antebrazo	<i>Adductor pollicis</i> , <i>abductor pollicis brevis</i> , <i>opponens pollicis</i>	Ninguno

mal con presencia de fibrilaciones y ondas agudas positivas que aparecen tres semanas después del inicio de los síntomas. La electromiografía es también muy importante cuando se quiere diferenciar entre plexopatía braquial y radiculopatía (Han, 2003).

TRATAMIENTO

Manejo conservador

El objetivo principal del tratamiento es el control del dolor, mejorar la función neurológica y prevenir recurrencias (Wolff, 2002). Los medicamentos de primera línea incluyen antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno. Otros analgésicos, como el acetaminofén y opiáceos, pueden ser usados dependiendo de cada caso. Esquemas cortos de esteroides son una práctica común, aunque su uso no está respaldado por estudios clínicos aleatorios. Los antidepresivos como la nortriptilina o la amitriptilina, y los anticonvulsivos como

la gabapentina pueden también ser empleados aunque la evidencia clínica es limitada (Mazanec, 2007).

La terapia física es otro aspecto importante en el tratamiento de la radiculopatía cervical. La maniobra de McKenzie, tracción e inmovilización con collares cervicales son algunas de las opciones disponibles (Saal, 1996).

Estudios retrospectivos (Cicala, 1989) y prospectivos (Bush, 1996) han informado resultados favorables después de las inyecciones epidurales translaminares o transforaminales de esteroides; cerca de 60% de los pacientes muestran mejoría del dolor y retornan a las actividades cotidianas. Sin embargo, las complicaciones, aunque poco frecuentes, son serias como por ejemplo la lesión del cordón espinal o del tallo encefálico.

Manejo quirúrgico

En pacientes apropiadamente seleccionados la cirugía puede ser efectiva para el manejo del dolor y disfunción neurológica secundaria a la radiculopatía cervical. De manera ideal, los candidatos para la cirugía deben cumplir los siguientes requerimientos: evidencia de compre-

Cuadro 28-2. Diagnóstico diferencial de radiculopatía cervical

Raíz	Diagnóstico diferencial	Diferencias
C5	Lesión del manguito rotador	Sólo afecta abductores del hombro, evalúe otros músculos inervados por C5
C5	Atrapamiento del nervio supraescapular	Músculos deltoides, bíceps y pectoral mayor no son afectados
C6 o C7	Síndrome del túnel del carpo	Síntomas sensitivos afectan tres y medio dígitos. Pruebas de Phalen y de Tinel pueden ser positivas
C7	Compresión del nervio interóseo posterior	No tiene síntomas sensitivos y no afecta tríceps, <i>pronator teres</i> o <i>flexor carpi radialis</i>
C8	Compresión del nervio interóseo anterior	Sin síntomas sensitivos. Dolor en región proximal del antebrazo
C8	Compresión del nervio ulnar en el codo	La prueba de Tinel puede ser positiva. Dolor en la superficie medial del codo. No hay compromiso del <i>flexor digitorum superficialis</i> o <i>pronator quadratus</i> (músculos C8 inervados por el nervio mediano)

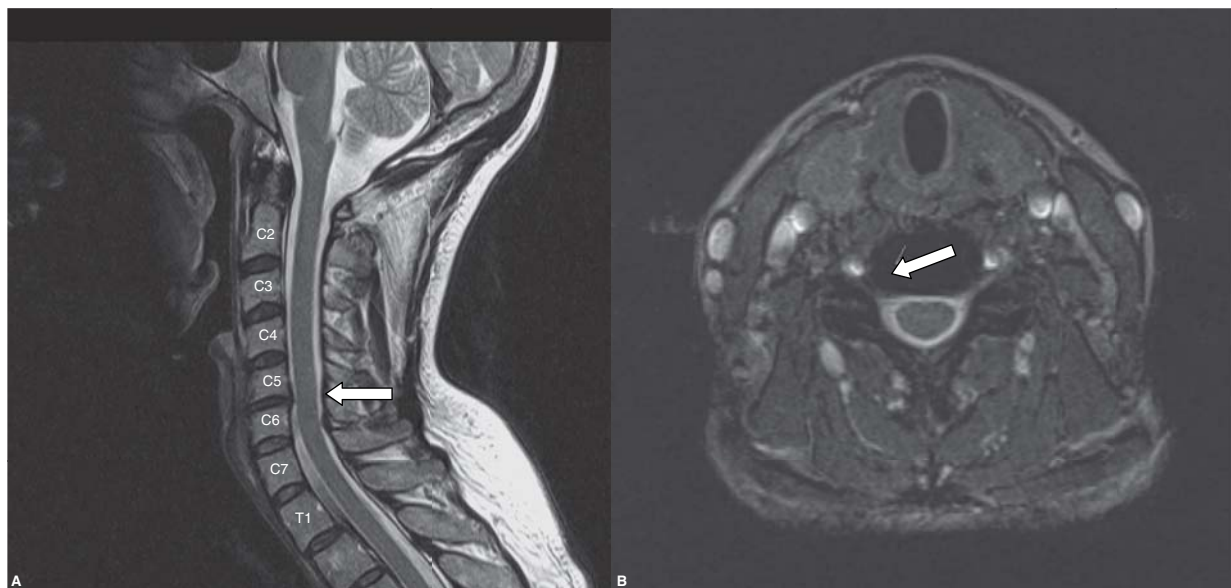


Figura 28-1. Resonancia magnética en radiculopatía cervical. **A)** Proyección sagital demostrando protrusión del disco intervertebral C5-C6. **B)** Proyección axial que muestra compresión del disco intervertebral sobre la raíz nerviosa (flecha).

sión de la raíz nerviosa en resonancia magnética o mielografía por tomografía computarizada, concordancia entre los síntomas y signos con los datos imagenológicos, y persistencia del dolor por más de 6 a 12 semanas de tratamiento convencional o la presencia de déficit motor progresivo significativo (Carette, 2005).

Una revisión Cochrane basada en la evidencia (Fouyas, 2002), comparó los resultados del manejo convencional con la cirugía, encontrando que no hay diferencias significativas después de un año. Las complicaciones de la cirugía son raras, pero incluyen lesiones iatrogénicas del cordón espinal, lesión radicular, parálisis del nervio laríngeo recurrente e infecciones.

DOLOR LUMBAR

El dolor lumbar es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica general. Afecta a 66% de la población en algún momento de la vida y es una causa común de discapacidad y pérdida laboral. La edad de inicio generalmente es entre los 30 y 50 años, con una incidencia similar en ambos sexos (Cherkin, 1994). Es definido como dolor, tensión muscular o rigidez que se extiende por debajo de la reja costal posterior hasta el pliegue glúteo inferior, asociado o no a dolor en el miembro inferior (ciática). Dependiendo del tiempo de presentación, puede ser agudo (menor de seis semanas) o crónico (Carragee, 2005).

Las causas más frecuentes de dolor lumbar son trastornos osteomusculares como espasmo muscular, degeneración de los discos intervertebrales o articulaciones

interfacetarias, espondilolistesis, y estenosis lumbar espinal entre otros (Hart, 1995). En menos de 3% de los pacientes es secundario a neoplasias (Deyo, 1998), infecciones espinales, artritis inflamatorias o enfermedad visceral abdominal (Koes, 2006).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación inicial debe tratar de establecer si existe una enfermedad sistémica causando los síntomas, presencia de compromiso neurológico y factores psicológicos o sociales que puedan amplificar o prolongar la respuesta al dolor.

Las señales de alarma que sugieren enfermedad sistémica son una edad de inicio después de los 50 años, fiebre, pérdida de peso, antecedentes de cáncer, inmunosupresión o uso intravenoso de drogas (Kinkade, 2007).

El compromiso neurológico puede manifestarse como ciática o pseudoclaudicación, a menudo asociado a parestesias. La incontinencia urinaria y la fecal se relacionan con compresión de la cauda equina (Deyo, 1992).

La exploración física debe incluir observación y palpación de la región lumbosacra, y signo de Lasegue, que se explora elevando pasivamente la extremidad inferior en extensión. Este signo es positivo si reproduce el dolor, el cual se extiende por debajo de la rodilla cuando la pierna se eleva menos de 60 grados. Este signo tiene alta sensibilidad pero baja especificidad. El signo de Lasegue cruzado reproduce los síntomas al elevar la extremidad contralateral, tiene alta especificidad pero baja sensibilidad (Carragee, 2004). El resto del examen neurológico debe tratar de localizar la raíz afectada (cuadro 28-3).

Cuadro 28-3. Exploración física en radiculopatía lumbosacra

Raíz	Motor	Sensitivo	Reflejos
L2	Psoas, cuádriceps	Región lateral y anterosuperior del muslo	Ninguno
L3	Psoas, cuádriceps	Región inferomedial del muslo	Patelar
L4	Tibial anterior, cuádriceps	Región medial de la pierna	Patelar
L5	Tibial anterior, <i>peroneous longus</i> , <i>gluteus medius</i>	Región lateral de la pierna	Ninguno
S1	Gastrocnemio, <i>gluteus maximus</i>	Región lateral del pie	De Aquiles

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Las guías de la agencia para el cuidado de salud e investigación de EUA recomiendan realizar radiografía lumbosacra en pacientes con dolor lumbar asociado a fiebre, pérdida de peso, antecedentes de cáncer, déficits neurológicos, abuso de alcohol o drogas, edad mayor de 50 años o traumatismo (Bigos, 1994). Sin embargo, muchos expertos consideran que la adherencia a las guías lleva a un exceso en el empleo de las radiografías (Suarez, 1997), y esta técnica tiene baja sensibilidad para neoplasias, infecciones o radiculopatía (Deyo, 1986).

La tomografía computarizada y especialmente la resonancia magnética, proveen mayor información y detalle de las estructuras anatómicas (Thornbury, 1993; figura 28-2). Sin embargo, varios estudios han confirmado la alta prevalencia de cambios estructurales, como hernia o protrusión del disco intervertebral, en sujetos asintomáticos (Jensen, 1994), siendo cercana a 50% en menores de 60 años y hasta 79% en mayores de 60 años (Boden, 1990). En general, la utilización de resonancia magnética debe reservarse para pacientes que no responden a tratamiento convencional después de 6 a 12 semanas o cuando existan elementos que sugieran disfunción

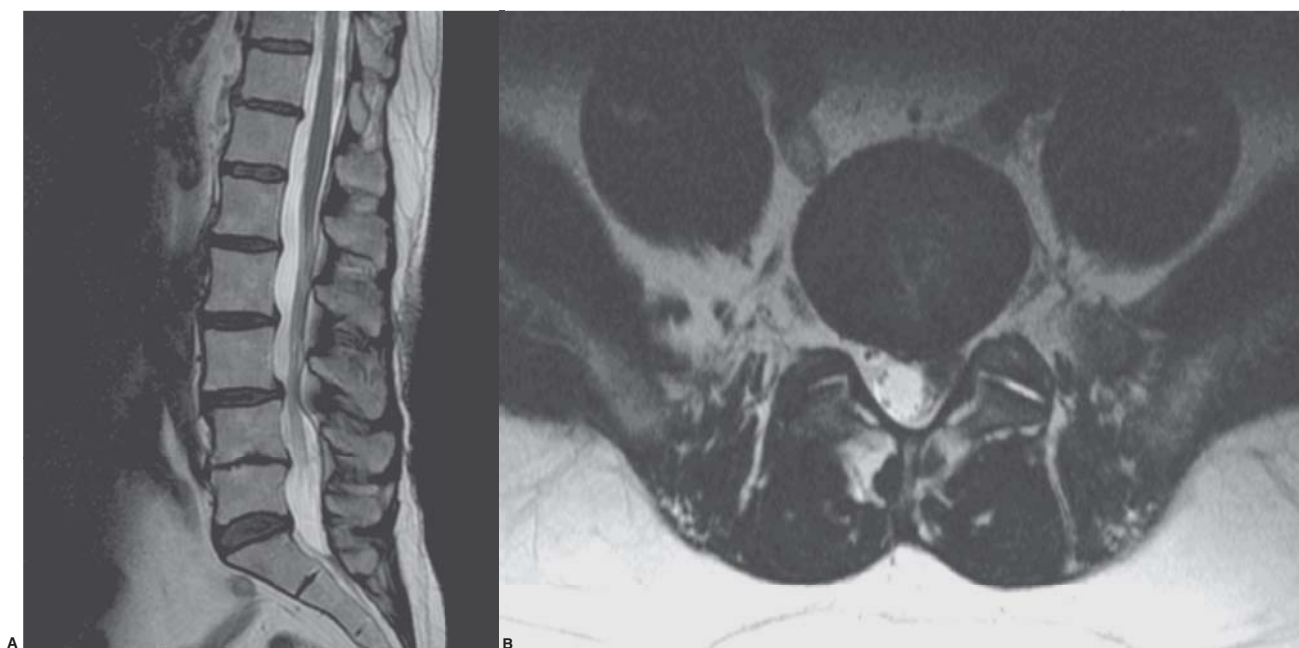


Figura 28-2. Resonancia magnética en un paciente con dolor lumbar. **A)** Proyección sagital que muestra cambios degenerativos lumbares en múltiples niveles, retrolistesis y hernia del disco intervertebral L3-L4, L4-L5 y L5-S1. **B)** Proyección axial que revela compresión del disco intervertebral sobre el receso lateral izquierdo.

neurológica progresiva o sospecha de cáncer o infección (Gilbert, 2004).

La electromiografía y las velocidades de conducción nerviosa pueden utilizarse cuando existen dudas acerca de la localización de los síntomas, por ejemplo diferenciando una radiculopatía L5 comparada con mononeuropatía peroneal en casos de pie caído, o ante la sospecha de una plexopatía lumbar (Berger, 1999).

TRATAMIENTO

Manejo farmacológico

Para el dolor lumbar agudo, la primera línea de tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno, el ibuprofeno o el diclofenaco, preferiblemente a intervalos fijos cada 8 a 12 h dependiendo del medicamento utilizado (Van Tulder, 2000). Los relajantes musculares como la ciclobenzaprina (Van Tulder, 2003) pueden ser usados solos o en combinación, siendo su mayor utilidad dentro de las primeras dos semanas desde el inicio de los síntomas, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos secundarios como somnolencia.

Los opioides deben ser considerados como opciones de segunda o tercera línea y preferiblemente administrados por periodos cortos (Carragee, 2005). El uso de corticosteroides, aunque muy común, no está respaldado por suficiente evidencia científica (Carragee, 2005).

Los antidepresivos tricíclicos han mostrado un efecto modesto pero estadísticamente significativo, especialmente en dolor lumbar crónico. El uso de corticosteroides, aunque muy común, no está respaldado por suficiente evidencia científica (Staiger, 2003).

Las inyecciones epidurales de esteroides y anestésicos pueden ser apropiadas para casos seleccionados que tengan síntomas irritativos focales y que no hayan respondido a medicamentos orales (Nelemans, 2000). El procedimiento consiste en inyectar una dosis concentrada de ambos compuestos dentro del espacio epidural cercano a la entrada de la raíz nerviosa al foramen intervertebral, con el objetivo de reducir el edema, la inflamación y el dolor. En general estas inyecciones proveen alivio temporal y no alteran los resultados a largo plazo o modifican la necesidad de cirugía (Wilson, 2005).

Manejo no farmacológico

Incluye educación del paciente (Henrotin, 2006), reducción de peso (Burton, 1999), calor local (French, 2006), ejercicios de estiramiento (Hayden, 2005) y terapia física (Moffett, 2005). Algunos expertos recomiendan empezar fisioterapia sólo si los síntomas persisten después de tres semanas, porque una gran cantidad de pacientes se recuperan en este periodo (Cherkin, 1998). El reposo en cama prolongado no es recomendado (Wadell, 1997), ya que existe evidencia sólida demostrando que el paciente debe tratar de retornar a su actividad regular tan pronto como sea posible, limitando únicamente actividades que impliquen levantar cargas de peso excesivo (Malvimaara, 1995).

Estudios comparando la manipulación quiropráctica con el manejo convencional farmacológico y fisioterapia, no han mostrado beneficio adicional (Anderson, 1999).

Manejo quirúrgico

El papel de la cirugía para el tratamiento del dolor lumbar crónico sigue siendo controversial (Deyo, 2004). Para radiculopatías lumbosacras que no respondan a manejo convencional después de 8 a 16 semanas o aquellos con déficit motor progresivo significativo, una laminectomía o discectomía pueden ser consideradas (Weinstein, 2006).

En ausencia de radiculopatía, el procedimiento quirúrgico con más frecuencia utilizado es la fusión espinal. Un estudio aleatorio comparando cirugía de fusión espinal con el programa de rehabilitación agresivo, no mostró diferencias significativas después de un año de tratamiento (Ivar-Brox, 2003). Otro estudio similar reportó mejores resultados funcionales en el grupo de cirugía, aunque el efecto desaparece después de seguimiento a cinco años (Fritzell, 2001). El éxito de la cirugía es mayor si los pacientes seleccionados no tienen trastornos psicosociales coexistentes, carecen de otras fuentes de dolor crónico y tienen cambios degenerativos severos en los estudios imagenológicos (Carragee, 2005). Las guías de la asociación médica del estado de Washington recomiendan considerar fusión espinal sólo en casos que evidencien inestabilidad de la columna vertebral, deformidad o daño neurológico (Wong, 2000).

MIELOPATÍA AGUDA

Las mielopatías agudas representan un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan en disfunción de la médula espinal (De Seze, 2001). Los signos y síntomas reflejan disfunción de las vías ascendentes y descendentes que varían de acuerdo al nivel afectado y la extensión del proceso patológico (cuadro 28-4).

La evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de mielopatía aguda debe ser realizada rápida-

Cuadro 28-4. Síndromes de médula espinal

Síndrome	Datos clínicos
Lesión central	Disociación sensitiva (pérdida de dolor y temperatura con preservación de propiocepción y vibración)
Lesión anterior	Pérdida de dolor y temperatura, debilidad muscular debajo de la lesión
Lesión posterior	Ataxia sensitiva (pérdida de vibración y propiocepción)
Lesión lateral (síndrome de Brown-Séquard)	Debilidad, parestesias y pérdida de propiocepción ipsilateral Pérdida de dolor y temperatura contralateral
Lesión completa	Pérdida de la función motora, sensitiva y autonómica por debajo de la lesión

mente, buscando identificar aquellas lesiones que ameritan intervención urgente. Un algoritmo diagnóstico es presentado en la figura 28-3. El tratamiento varía de acuerdo a la enfermedad de base.

La mielitis transversa idiopática es un trastorno poco frecuente con una incidencia aproximada de 1 a 8 casos nuevos por 1 000 000 de habitantes por año (TMCWG, 2002). Cuando la enfermedad alcanza su máxima gravedad (usualmente en los primeros 10 días), cerca de 50% de los pacientes tienen paraplejía, 80% tiene déficits sensitivos y casi todos los pacientes tienen algún grado de disfunción autonómica (Romper, 1978). La enfermedad se presenta a cualquier edad, con picos entre los 10 a 19 años y 30 a 39 años. Cerca de 40% de los pacientes in-

forman síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre, mialgias o náuseas, 1 a 3 semanas antes de desarrollar una disfunción neurológica (Christensen, 1990). El tratamiento consiste en dosis altas de metilprednisolona y plasmaféresis.

ESTENOSIS DE LA COLUMNA CERVICAL

La mielopatía espondilótica compresiva es la causa más común de disfunción de la médula espinal en pacientes geriátricos. A su vez es la causa más frecuente de parapar-

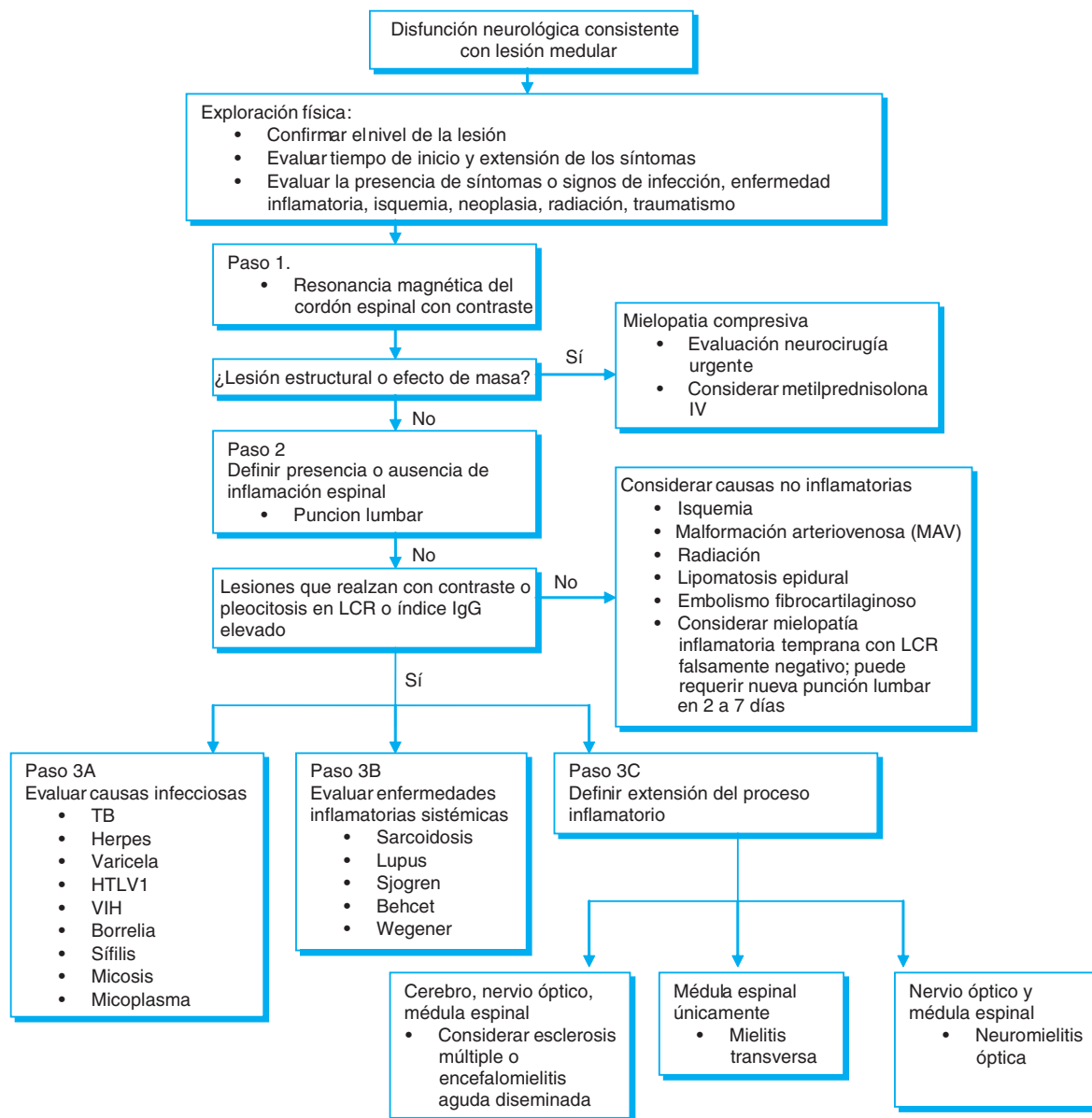


Figura 28-3. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de pacientes con mielopatía aguda. (Miller, 2005).

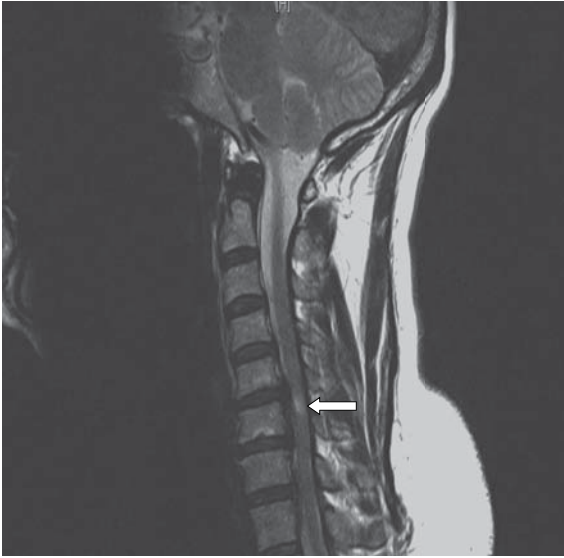


Figura 28-4. Resonancia magnética en un paciente con estenosis de la columna cervical. Proyección sagital que muestra reducción del canal espinal con cambios en la señal de la médula espinal C6 (flecha).

resia y cuadriparesia no traumática en adultos (Harrop, 2007). La presentación clínica de la estenosis cervical inicia con dificultades de la marcha, caracterizados por debilidad o rigidez en las piernas, dolor o espasmo cervical, pérdida de destreza con las manos y déficits sensitivos en las extremidades que se desarrollan lentamente, aunque existen informes de inicio súbito. La fisiopatología de la enfermedad involucra cambios degenerativos del disco intervertebral, de las articulaciones facetarias y del liga-

mento amarillo reduciendo el canal y comprimiendo la médula espinal (Levine, 1997). Los datos del examen neurológico muestran lesión de motoneurona superior (debilidad, espasticidad, hiperreflexia y reflejos patológicos como de Babinski y de Hoffman), déficits sensitivos variables de acuerdo al nivel afectado, y ausencia de reflejos cutáneos abdominales, entre otros.

Las radiografías dinámicas en flexión y extensión pueden servir para identificar inestabilidad de la columna pero no permiten evaluar los tejidos blandos y la médula espinal. El estudio de elección es la resonancia magnética (figura 28-4), o si existen contraindicaciones, la mielografía por tomografía computarizada. La resonancia sirve además para establecer el pronóstico de recuperación después de cirugía, ya que en un estudio con más de 600 pacientes, 56% de aquellos que tenían alteración en la señal T2 de la médula espinal no mostraron mejoría después de cirugía, comparado con 15% de los sujetos con imágenes normales de la médula espinal (Takahashi, 1989).

La historia natural de la mielopatía cervical espondilótica aún no está bien establecida, algunos pacientes se deterioran rápidamente mientras que otros permanecen estables por largos periodos. La decisión para cirugía debe fundamentarse en la duración y gravedad de los síntomas, las imágenes diagnósticas, la edad y condición general de salud del paciente.

Chiles *et al.* (1999) realizaron seguimiento a 76 pacientes después de cirugía descompresiva anterior, 47% tuvieron mejoría de su función en los miembros inferiores, 75% en los miembros superiores y 2% desarrollaron reestenosis. Otro estudio patrocinado por la sociedad de investigación de columna cervical mostró que pacientes sometidos a cirugía tienen mejoría significativa comparada con aquellos con tratamiento convencional (Sampath, 2000).

REFERENCIAS

- Abbed K, Coumans JV: Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation and clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007;60(Suppl 1):S128-S133.
- Anderson GBJ, Lucente T, Davis AM *et al.*: A comparison of osteopathical spinal manipulation with standard care for patients with low back pain. *N Eng J Med* 1999;341:1426-1431.
- Berger AR, Sharma K, Lipton RB: Comparison of motor conduction abnormalities in lumbosacral radiculopathy and axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:1053-1057.
- Bigos S, Bowyer O, Braen G *et al.*: Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no. 14. Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research, December 1994.
- Boden SD, Davis DO, Dina TS *et al.*: Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic patients: a prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:403-408.
- Burton AK, Waddell G, Tillotson KM: Information and advice to patients with back pain can have a positive effect. A randomized controlled trial of a novel educational booklet in primary care. *Spine* 1999;24:2484-2491.
- Bush K, Hillier S: Outcome of cervical radiculopathy treated with periradicular/epidural corticosteroid injections: a prospective study with independent clinical review. *Eur Spine J* 1996;5:319-325.
- Carette S, Phil M, Fehlings M: Cervical Radiculopathy. *N Eng J Med* 2005;353(4):392-399.
- Carragee E: Persistent low back pain. *N Eng J Med* 2005;352:1891-1898.
- Carragee J, Hannibal M: Diagnostic evaluation of low back pain. *Orthop Clin North Am* 2004;35:7-16.
- Cherkin DC, Deyo RA, Battie M *et al.*: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Eng J Med* 1998;339:1021-1029.
- Cherkin DC, Deyo RA, Wheeler K *et al.*: Physician variation in diagnostic testing for low back pain: who you see is what you get. *Arthritis Rheum* 1994;37:15-22.
- Chiles BW 3rd, Leonard MA, Choudhri HF *et al.*: Cervical spondylitic myelopathy: patterns of neurological deficit and recovery after anterior cervical decompression. *Neurosurgery* 1999;44:762-769.
- Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH *et al.*: Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:431-435.
- Cicala RS, Thoni K, Angel JJ: Long-term results of cervical epidural steroid injections. *Clin J Pain* 1989;5:143-145.

- De Seze J, Stojkovic T, Breteau G et al.:** Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124:1509-1521.
- Deyo RA, Diehl AK:** Lumbar spine films in primary care: current use and effects of selective ordering criteria. *J Gen Intern Med* 1986;1:20-25.
- Deyo RA, Diehl HK:** Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 1988;3:230-238.
- Deyo RA, Nachemson A, Mirza SK:** Spinal fusion surgery-the case for restraint. *N Eng J Med* 2004;350:722-726.
- Deyo RA, Rainville J, Kent DL:** What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268:760-765.
- Fouyas IP, Statham PFX, Sandercock PAG:** Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. *Spine* 2002;27:736-747.
- French SD, Cameron M, Walker BF et al.:** Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane database Syst Rev* 2006;(1):CD004750.
- Fritzell P, Hagg O, Wessberg P:** 2001 Volvo Award winner in clinical studies: lumbar fusion versus non surgical treatment for chronic low back pain: a multicenter randomized controlled trial from the swedish lumbar spine study group. *Spine* 2001;26:2521-2532.
- Gilbert FJ, Grant AM, Gillan MG et al.:** Low back pain: influence of early MR imaging or CT on treatment and outcome-multicenter randomized trial. *Radiology* 2004;231:343-351.
- Han JJ, Kraft GH:** Electrodiagnosis of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:549-567.
- Harrop J, Hanna A, Silva M et al.:** Neurological manifestations of cervical spondylosis: an overview of signs, symptoms and pathophysiology. *Neurosurgery* 2007;60:S1-14-S1-20.
- Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC:** Physician office visits for low back pain: frequency, clinical evaluation and treatment patterns from a U.S. national survey. *Spine* 1995;20:11-19.
- Hayden JA, Van Tulder MW, Malmivaara A et al.:** Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev* 2005;(3):CD000335.
- Heiskari M:** Comparative retrospective study of patients operated for cervical disc herniation and spondylosis. *Ann Clin Res* 1986;18:57-63.
- Henderson CM, Hennesy RG, Shuey HM Jr et al.:** Posterior-lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: A review of 846 consecutive operated cases. *Neurosurgery* 1983;13:504-512.
- Henrotin YE, Cedraschi C, Duplan B:** Information and low back pain management: a systematic review. *Spine* 2006;31:E326-E334.
- Ivar Brox J, Sorensen R, Friis A et al.:** Randomized clinical trial of lumbar instrumented fusion and cognitive intervention and exercises in patients with chronic low back pain and disc degeneration. *Spine* 2003;28:1913-1921.
- Jensen MC, Brant-Zawadski MN, Obuchowski N et al.:** Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Eng J Med* 1994;331:69-73.
- Kinkade S:** Evaluation and treatment of low back pain. *Am Fam Physician* 2007;75:1181-1188.
- Koes BW, Van Tulder MW, Thomas S:** Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006;332:1430-1434.
- Kohn M, Takahashi H, Ide K et al.:** A cervical dural arteriovenous fistula in a patient presenting with radiculopathy. Case Report. *J Neurosurg* 1996;84:119-123.
- Levine DN:** Pathogenesis of cervical spondylitic myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):334-340.
- Malanga GA:** The diagnosis and treatment of cervical radiculopathy. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(Suppl 7):S236-S245.
- Malmivaara A, Hakkinen U:** The treatment of acute low back pain-bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Eng J Med* 1995;332:351-355.
- Mazanec D, Reddy A:** Medical management of cervical spondylosis. *Neurosurgery* 2007;(suppl)60:S43-S50.
- Miller A:** Overview to the approach of non compressive myelopathy. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology. Spinal Cord Disorders*. 2005;11(3):13-24.
- Moffett JK, Mannion AF:** What is the value of physical therapies for back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:623-638.
- Nelemans PJ, de Bie RA, de Vet HC et al.:** Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain. *Cochrane Database system Rev* 2000;(2):CD 001824.
- Ropper AH, Poskanzer DC:** The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978;4:51-59.
- Saal JS, Yurth EF:** Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy. *Spine* 1996;25:670-676.
- Sampath P, Bendebba M, Davis JD et al.:** Outcome of patients treated for cervical myelopathy. A prospective multicenter study with independent clinical review. *Spine* 2000;25(6):670-676.
- Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD et al.:** Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003;28:2540-2545.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Russell AS et al.:** Use of lumbar radiographs for the early diagnosis of low back pain: proposed guidelines would increase utilization. *JAMA* 1997;277:1782-1786.
- Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y et al.:** Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology* 1989;173(1):219-224.
- Thornbury JR, Fryback DG, Turski PA:** Disk-caused nerve compression in patients with acute low back pain: diagnosis with MR, CT myelography and plain CT. *Radiology* 1993;186:731-738.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
- Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW et al.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2000;25:2501-2513.
- Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD et al.:** Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004252.
- Waddell G, Feder G, Lewis M:** Systematic reviews of bed rest and advice to stay active for acute low back pain. *Br J Gen Pract* 1997;47:647-652.
- Weinstein J, Lurie J et al.:** Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation. The spine patient outcomes research trial (SPORT) observational cohort. *JAMA* 2006;296:2451-2459.
- Wilson-Macdonald J, Burt G, Griffin D:** Epidural steroid injection for nerve root compression: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:352-355.
- Wolff MW, Levine LA:** Cervical radiculopathies: conservative approaches to management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002;13:589-608.
- Wong DA, Mayer T, Watters W et al.:** Unrelenting low back pain: North American Spine Society Phase III clinical guidelines for multidisciplinary spine care specialists. *La Grange, Ill: North American Spine Society*, 2000:96.

Neurología del comportamiento

David A. Pineda, Alfredo Ardila, Mónica Rosselli

INTRODUCCIÓN

La neurología del comportamiento es una rama de la neurología que estudia las bases cerebrales de la conducta y la cognición, al igual que el impacto de las enfermedades del encéfalo sobre estas funciones, su diagnóstico y su tratamiento (Benson, 1993). Hay dos disciplinas relacionadas con la neurología del comportamiento: la neuropsicología y la neuropsiquiatría. La neuropsicología es una rama de la psicología clínica que estudia los sistemas complejos de la unidad cerebro-cognición, para determinar la organización de los sistemas cerebrales de los cuales emergen las funciones psicológicas, en estado normal y patológico. La neuropsiquiatría es una rama de la psiquiatría, la cual asume los trastornos mentales como alteraciones de la actividad neuroquímica del cerebro o de su organización, es decir, considera a los trastornos psiquiátricos como enfermedades del cerebro humano determinadas principalmente por factores neurobiológicos (Ardila *et al.*, 1995).

La neurología del comportamiento, al igual que la neuropsiquiatría, utiliza una perspectiva epistemológica de tipo biológico, es decir, se adscribe a los postulados de las llamadas ciencias naturales. El estudio de las funciones mentales se orienta desde la perspectiva de un funcionalismo causal o determinista, con una asimilación materialista de propiedad entre la mente y el cerebro. Se dice que la mente es una función producida por la actividad compleja del cerebro, esto es, el cerebro genera la actividad mental. Desde esta perspectiva, el registro de las señales de la actividad cerebral asociada a una función mental específica, sería la evidencia suficiente para decir que el cerebro produce y determina las características de esa función. Cuando hay una lesión cerebral, las características de la función sustentada por el área dañada se modificarán de manera proporcional al tamaño de la lesión (Kim, 1993, 1996; Pincus y Tucker, 2003).

La neuropsicología, como ciencia y disciplina de la psicología, tiene unos fundamentos epistemológicos relacionados con la psicología experimental y cognitiva. Asume los procesos cognitivos y los procesos cerebrales

como dos niveles de análisis. Desde este punto de vista, la mente emerge del cerebro como flujo de la energía bioeléctrica y bioquímica que genera transformación de códigos de información dentro del cerebro o entre cerebros interactuantes. La mente se crearía en la interacción de los procesos que modifican la información o en los procesos generados por la experiencia interpersonal. Son las condiciones propias del desarrollo biológico del cerebro y las experiencias de las interacciones personales las que determinan la naturaleza de los procesos mentales emergentes. Sin embargo, estos procesos mentales tendrían una organización específica, muy diferente a la organización de los sistemas cerebrales (Siegel, 1999). El mundo, en términos del conocimiento, es una construcción lógica de nuestra mente, basada en la memoria, a partir de las sensaciones y percepciones procesadas en el cerebro. Hay que considerar que el mundo existe objetivamente, pero no se manifiesta en la conciencia humana por el mero hecho de su existencia. Se acepta que emerge de la conciencia como manifestación condicionada por eventos y transformaciones que ocurren en el cerebro humano, según los postulados de la ciencia (Schrödinger, 1999).

RESEÑA HISTÓRICA

La historia de la neurología del comportamiento se inicia a finales del siglo XIX y los primeros decenios del siglo XX, con la descripción de los síndromes mentales clásicos asociados con las lesiones cerebrales: las afasias, las agnosias, las apraxias y las demencias descritas por Broca, Munk, Liepmann y Alzheimer (Kischner, 2002). Dos grandes corrientes predominaron en el enfoque de la relación cerebro-mente al inicio de la historia de la neurología del comportamiento: a) la holística, que consideraba que el comportamiento emanaba de la actividad cerebral como un todo. Se apoyó en los trabajos neurofisiológicos de Pierre Marie a finales del siglo XIX, y fue

continuada por los neurólogos y psicólogos de la escuela de Sigmund Freud y Karl Lashley, y b) el localizacionismo y el conexionismo que resultaron en las teorías de Paul Broca y posteriormente de Karl Wernicke (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Wlsh y Darby, 1999).

Después aparecieron las teorías neuropsicológicas de Alexander Romanovich Luria en la antigua Unión Soviética, que postulaba una posición intermedia entre los extremos del localizacionismo y del holismo, proponiendo la existencia de un modelo de organización compleja de las funciones cognitivas en el cerebro. Desde una postura epistemológica materialista dialéctica funcionalista estableció la importancia de la interacción de los sistemas complejos del cerebro con la realidad objetiva, en la estructuración de las representaciones cognitivas de cada persona, dependiendo de su edad, sexo, educación y actividades de trabajo (diferencias individuales), en el contexto de una cultura y una organización social específica. Luria (1980) consideró a la mente como una serie de sistemas funcionales complejos del cerebro. La lesión cerebral no conducía a la pérdida de la función, sino a una organización diferente de una función, dependiendo del factor cognitivo subyacente alterado por la lesión. La nueva organización funcional dependía del eslabón específico dañado y de las compensaciones que se pudieran generar por la actividad del resto del cerebro sano. Luria fue el primero en proponer una correlación entre un daño cerebral específico y alteraciones de la actividad mental mientras los pacientes aún estaban vivos, diseñando la técnica de la superposición de imágenes del cerebro, mediante el uso de las radiografías anteroposteriores y laterales del cráneo de pacientes con diversos síndromes afásicos por heridas de bala penetrantes (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Kischner, 2002).

La neurología del comportamiento contemporánea se desarrolló a partir de las revisiones de Norman Geschwind acerca de los trabajos funcionalistas de la actividad cortical de Luria. Geschwind se apoyó en los desarrollos de la tecnología de imágenes del cerebro, y con la aparición de la tomografía axial computarizada (TAC) pudo mejorar los procedimientos de análisis de Luria, centrados en la corteza cerebral, para retomar los modelos conexionistas propuestos por Wernicke, y para postular que muchos síndromes neuropsicológicos no eran causados por lesiones de la corteza cerebral, sino por desconexiones de áreas corticales producidas por lesiones de la sustancia blanca, incluyendo el cuerpo calloso (Kischner, 2002). Los últimos estudios de la neurología del comportamiento se iniciaron con la "época del cerebro", a finales de 1980, que permitieron diseñar experimentos de la actividad cerebral controlada en pacientes con lesiones cerebrales o en personas normales con registro simultáneo del funcionamiento del cerebro, mediante la obtención de señales eléctricas (mapeo cerebral), potenciales evocados relacionados con eventos, flujo sanguíneo cerebral con radioisótopos (SPECT), análisis de la actividad metabólica cerebral mediante tomografía con emisión de positrones (TEP), o de la actividad magnética de la desoxigenación de la hemoglobina, mediante la resonancia

magnética funcional (RMNf). Estos métodos permiten la visualización de la actividad cerebral al tiempo que se realiza una tarea cognitiva específica controlada como nombrar objetos, contar, retener palabras en la memoria, leer, mantener la atención en una serie de elementos o la activación emocional usando imágenes agradables o desagradables, etc. (Coles y Rugg, 1995; Kischner, 2002).

LAS NEUROCIENCIAS COGNITIVAS COMO RAMA DE LAS CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

Las neurociencias cognitivas intentan explicar la manera en que las funciones cognitivas, las manifestaciones de la conducta y las experiencias emocionales subjetivas emergen de la actividad cerebral. Es un área del conocimiento híbrida que retoma información proveniente de diferentes disciplinas básicas: ciencias de la información, ciencias cognitivas, psicología cognitiva, ciencias de la conducta, biología, genética y neurociencias (neuroanatomía, neurofisiología y neuroquímica) (Frith y Friston, 1997; Gazzaniga, 1995). No hay un elemento único como factor causal de la convergencia entre estas disciplinas para construir los objetos teóricos que han conformado un sistema complejo de conocimientos, que en la actualidad estructuran un área de rica investigación en las ciencias básicas biomédicas, aportando conocimientos que son utilizados por la neurología clínica, la neurología del comportamiento y la neuropsicología clínica, tanto a nivel de diagnóstico como de diseño de nuevas estrategias terapéuticas (Frith y Friston, 1997; Shallice, 1991). La metodología utilizada en las neurociencias cognitivas es de tipo fundamentalmente experimental, con pruebas de alta validez neurobiológica, en especial el registro de señales eléctricas del encéfalo (mapeo cerebral, potenciales evocados relacionados con eventos, SPECT, TEP y RMNf) (Detre, 2006; Detre y Floyd, 2001; Dickerson, 2007).

Los modelos de las ciencias cognitivas van desde aquellos derivados de las ingenierías, que se proponen la construcción de máquinas inteligentes interactivas, hasta los surgidos de las ciencias humanas, que hacen propuestas con enfoques racionalistas, como las correspondientes a las psicologías cognitivas (Kim, 1993, 1996). Hay un concepto fundamental en las ciencias cognitivas: la información. Este concepto parece ser la materia prima (objeto) de trabajo. Desde el punto de vista de la fenomenología del conocimiento, es el tema central a conocer, es decir, la información es el objeto de conocimiento de todas las ciencias cognitivas (Bunge, 1981; Siegel, 1999), por lo cual se han clasificado también como ciencias de la información (Armstrong, 1968; Villanueva, 2000).

CONCEPTO DE INFORMACIÓN

El problema crucial de las ciencias cognitivas, o también llamadas ciencias de la mente, está en la definición de

qué es la información y de qué son las propiedades psicológicas que se pueden derivar de ese supuesto. El asunto es la construcción de un concepto físico, que pueda ser estudiado como un objeto de las ciencias por fuera de la reflexión filosófica, una teoría que pueda ser sometida a la verificación empírica. Frente a la imposibilidad de dar una definición ontológica o metafísica, la ciencia debe conformarse con establecer la información como atributos o cualidades de muchas cosas del mundo físico (Bunge, 1981). Una de las soluciones a este problema fundamental ha sido la propuesta por el funcionalismo causal (el cerebro es un órgano complejo y la mente es una función compleja del cerebro), el cual postula que la información y las propiedades psicológicas derivadas son objetos abstractos, son propiedades teórico-causales, cuya naturaleza se demostrará y explicará empíricamente en el futuro. Estos objetos pueden ser formalizados a través de la lógica y las representaciones matemáticas. Frente al riesgo de caer en la argumentación circular del racionalismo lógico, se debe aceptar una identidad causal de la información mental con la información procesada por la actividad neural, que se demuestra bajo ciertas condiciones (Amstrong; 1968; Lewis, 1983; Villanueva, 2000).

TRASTORNOS ESTUDIADOS POR LA NEUROLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Los trastornos estudiados, diagnosticados y tratados por la neurología del comportamiento corresponden a los grandes síndromes neuropsicológicos relacionados con las lesiones focales del cerebro (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Chow y Cummings, 1999; Cummings, 1993; Lesak, 1995; Luria, 1980). Estos síndromes se relacionan con la pérdida de las funciones de atención (vigilancia, negligencia), memoria (síndrome amnésico), del habla y del lenguaje (afasias y trastornos relacionados), de la capacidad de reconocimiento perceptual (agnosias), de los gestos o movimientos programados (apraxias) y de las funciones ejecutivas (síndrome prefrontal o disejecutivo).

La evaluación de estos síndromes se hace desde una aproximación clínica categórica, tratando de identificar y aislar los síntomas, y cualificando la naturaleza de éstos. La metodología debe ser protocolizada en la historia neurológica clínica; además, debe incluir la observación de la actividad mental espontánea y la ejecución de ciertas tareas simples que no requieren instrumentación mayor a la de unas hojas de papel, algunas tarjetas para identificar o copiar figuras o dibujos, lápices y marcadores, y que se pueden aplicar al pie de la cama del paciente. Los hallazgos deben correlacionarse con los datos proporcionados por las neuroimágenes estructurales, de preferencia la resonancia magnética, y con imágenes de tensión-difusión. Con esta aproximación de correlación entre las conductas alteradas (síntomas) y las neuroimágenes de alta resolución, se determina el tipo de síndrome neuropsicológico que tiene el paciente y se hace un diagnóstico cate-

górico adecuado (Benson, 1993; Pineda y Ardila, 1991). Sin embargo, como todas las clasificaciones internacionales de los síndromes neuropsicológicos incluyen un criterio de demostración objetiva de la alteración mediante pruebas formales, la evaluación de neurología del comportamiento debe completarse siempre con una valoración neuropsicológica, usando pruebas estandarizadas. Esta evaluación debe interpretarse como cualquier otro estudio clínico, conociendo los niveles de sensibilidad y especificidad para cada síndrome.

ALTERACIONES DE LA ATENCIÓN

Trastornos de la vigilancia

Los trastornos de la atención se han estudiado frecuentemente en el contexto de la neuropsicología del desarrollo, es decir, alrededor del llamado trastorno de atención hiperactividad. Hay formas adquiridas de inatención, cuya causa más frecuente son las lesiones frontales por traumatismo craneoencefálico. Las lesiones parietales pueden producir alteraciones para localizar objetos y para responder de manera rápida a estímulos nuevos, tanto visuales como auditivos. Puede acompañarse de lentitud en las respuestas, sobre todo cuando las lesiones se extienden hacia las regiones frontales (Joseph, 1990; Kischner, 2002).

Alteraciones del esfuerzo cognitivo

Éste es un problema característico en pacientes con lesiones frontobasales derechas, en quienes hay dificultad para tolerar el estrés e impersistencia en el desarrollo de las tareas, lo cual hace que el paciente abandone lo que está haciendo. La forma más extrema es la apatía acinética, que consiste en que el paciente sólo se mueve cuando se le instiga o frente a urgencias; se observa en pacientes con lesiones frontales bilaterales o en el área motora suplementaria derecha. Es un síntoma frecuente en pacientes con síndromes parkinsonianos (Joseph, 1990; Mc Nabb, Carroll, Mastaglia, 1988).

Heminegligencias

La inatención unilateral o la heminegligencia es la alteración típica del síndrome del hemisferio derecho, en especial del lóbulo parietal. Por lo general, se observa más a menudo en las etapas agudas de un evento cerebrovascular isquémico en el territorio de la arteria cerebral media derecha. La persona actúa como si el hemiespacio visual izquierdo y su lado izquierdo del cuerpo no existieran; por esto ignora los objetos que se encuentran en el hemicampo izquierdo y sufre accidentes al intentar levantarse de la cama y sólo atiende a lo situado del lado derecho: es como si el mundo estuviera colocado todo a la derecha. Durante el proceso de recuperación, el paciente puede colocarse las prendas de vestir sólo del lado derecho, no afeitarse la parte izquierda de la cara y tropezarse con todos los objetos situados a la izquierda. Al dibujar estos

pacientes tienden a ignorar los elementos de la figura situados al lado izquierdo y colocan todos los elementos en el lado derecho de la hoja. Cuando la lesión se extiende hacia el lóbulo frontal derecho puede acompañarse de negligencia de la hemiparesia izquierda (anosognosia) o de reacciones de risa o bromas frente a las dificultades neurológicas de su lado izquierdo (anosodisforia). Una forma muy particular de heminegligencia de tipo motor es el síndrome de la mano ajena, en el cual el paciente ignora su mano izquierda la cual actúa de manera independiente a su voluntad, interfiriendo con las actividades automatizadas que requieren patrones motores bimanuales; el paciente considera que la mano izquierda es de otra persona (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Kischner, 2002).

AMNESIAS

Definición

Se define como amnesia la pérdida de la memoria por lesión o por degeneración del encéfalo. Es decir, la amnesia es la pérdida patológica de información previamente almacenada por el cerebro o la incapacidad para retener nueva información o evocar la información en el momento en que se requiere (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Kischner, 2002). Hay que diferenciar la amnesia del olvido, el cual es entendido desde la perspectiva de la psicobiología como la extinción pasiva o la inhibición activa de un cierto tipo de información dentro de una red cognitiva, con el objeto de volver esta red más eficaz. En otras palabras, el olvido es un proceso fisiológico destinado a mejorar la eficiencia de un sistema de memoria eliminando huellas redundantes o irrelevantes, que pudieran producir interferencia o ruido no significativo (Milad, 2002; Morgado, 2005; Rosenkranz, Moore y Grace, 2003; Vianna *et al.*, 2003).

Tipos de memoria

La concepción de la memoria de acuerdo con el modelo de almacenamiento múltiple ha permitido clasificarla en memoria inmediata, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. La memoria inmediata hace referencia al volumen de información que puede ser retenido con una sola presentación. Este tipo de memoria se considera como una función atencional. La memoria a corto plazo comprende la capacidad para retener, almacenar y evocar información durante un lapso de minutos u horas. La información que se mantiene a corto plazo no necesariamente pasa a la memoria a largo plazo y se pierde una vez que no se utiliza. Por eso, algunos autores (Baddeley, 1992) consideran la memoria operativa como un tipo de memoria a corto plazo. Esta dimensión de la memoria es la más lábil a cualquier alteración o lesión cerebral, y en su evaluación se mezclan tareas usadas para la medición de la atención. Se evalúa generalmente mediante una lista de palabras asociadas o no asociadas y mediante la presentación de figuras geométricas o dibujos para rete-

ner, evocar o reconocer después de un lapso que varía entre 3 y 20 minutos. La memoria a largo plazo incluye el almacenamiento de información de manera más permanente. Por lo regular, incluye información biográfica o académica almacenada a lo largo de la vida de la persona. Estos eventos han ocurrido semanas, meses o años antes. Es la forma de memoria más resistente al daño cerebral, se altera sólo en las lesiones masivas del cerebro o en los estados tardíos de demencia (Devinsky, 1992; Kischner, 2002).

Desde la perspectiva de la neuropsicología cognitiva, la memoria se considera como procesos y no como almacenes. En este sentido, se postula la existencia de una memoria consciente o intencional, llamada memoria declarativa o explícita, la cual puede ser de dos tipos: memoria semántica (recuerdo de elementos codificados verbalmente) y memoria episódica (eventos y vivencias) (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Squire y Zola, 1996). No todos los autores están de acuerdo con esta subdivisión y afirman que toda la memoria declarativa es autobiográfica, por lo tanto, basada en eventos, y es de tipo semántico, porque el atributo de ser consciente depende de su codificación en el lenguaje (McCarthy y Warrington, 1990). También se ha postulado la existencia de una memoria no consciente, no declarativa o implícita que, en la mayor parte de los casos es procedimental, y que hace referencia a la información que se almacena para adquirir una destreza; este tipo de memoria es en particular resistente al daño cerebral y, quizás, es la última que se pierde en la demencia (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Devinsky, 1992; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Squire y Zola, 1996).

Otra forma de clasificar la memoria, orientada a determinar un gradiente de lateralización y dominancia hemisférica, se refiere al contenido de la información. De esta manera, se clasifica en memoria verbal y no verbal (visual, sensitiva, gustativa y olfativa). Se supone que la memoria verbal se codifica y almacena en el hemisferio izquierdo y la no verbal en el hemisferio derecho (Devinsky, 1992; Kischner, 2002; Squire y Zola, 1996). Este tipo de concepción de la memoria se ha usado sobre todo en valoraciones neurocognitivas para tomar decisiones de cirugías electivas del cerebro, en particular la extirpación de malformaciones vasculares o en la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal.

Síndromes amnésicos

Los síndromes amnésicos se caracterizan por: a) una alteración importante en el almacenamiento de nueva información a partir del momento del daño (amnesia anterógrada); b) trastorno en la recuperación de la información previamente almacenada (amnesia retrógrada), con conservación de la memoria procedimental o implícita, alteración leve a moderada de la memoria inmediata o de la memoria operativa, y conservación relativamente buena de la memoria remota o de largo plazo, y c) preservación completa de la conciencia. Las huellas de memoria declarativa reciente pueden ser sustituidas por trazos desorganizados de la memoria remota, mezclados

con eventos recientes o remotos sucedidos a otros, los cuales son asumidos como vivencias propias; a este fenómeno se le denomina confabulación (Devinsky, 1992; Kischner, 2002). Las confabulaciones, por provenir de información almacenada de alguna manera en la memoria, se construyen de manera coherente y lógica, lo que permite diferenciarlas de los delirios y de las alucinaciones; su detección sólo es posible cuando la información se confronta con la proporcionada por un familiar o por un conocido cercano al paciente. En ocasiones, sobre todo en traumatismos craneoencefálicos graves y en las demencias, algunas confabulaciones relacionadas con pérdidas de objetos o dinero, o con vivencias celotípicas del pasado, pueden adquirir características muy similares a delirios paranoides.

Las amnesias pueden ser específicas o inespecíficas. Las específicas hacen referencia a la pérdida de la memoria para la información codificada desde una sola modalidad perceptual, por ejemplo, verbal o no verbal. La amnesia inespecífica hace referencia a la alteración de la memoria para todas las modalidades de codificación de información. Esta clasificación permite localizar las posibles lesiones del cerebro, pues las amnesias específicas se relacionan con daños de la corteza cerebral, mientras que las inespecíficas se asocian con lesiones de las regiones sagitales o mediobasales del cerebro, en especial el hipocampo, las regiones orbitarias de los lóbulos frontales, el tálamo o el hipotálamo (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Devinsky, 1992).

Amnesia del hipocampo

El mejor modelo de la amnesia del hipocampo lo proporcionan los pacientes de cirugía de epilepsia con resección bilateral de los lóbulos temporales por esclerosis mesial de los hipocampos, como es el caso descrito por Penfield y Milner (1958). No está claro si la ablación de los hipocampos es el origen de los síntomas de amnesia anterógrada inespecífica, con conservación de la memoria inmediata, la memoria a largo plazo y la memoria de destrezas, pues la cirugía incluía el retiro de los hipocampos, del núcleo amigdalino y de una porción importante del giro parahipocampal. Con los avances en la cirugía de epilepsia se ha encontrado que la extirpación específica de ambos hipocampos o de ambos núcleos amigdalinos de manera aislada no es suficiente para producir una amnesia anterógrada persistente (Andy *et al.*, 1975; Kischner, 2002).

Amnesia de Korsakoff

Este tipo de amnesia se enmarca dentro de las fases del síndrome de Wernicke-Korsakoff, relacionado con la deficiencia de tiamina, con frecuencia encontrada en pacientes con desnutrición o con alcoholismo. Se observa una amnesia retrógrada importante, que puede comprender 10 años o más, con amnesia anterógrada y aparición de confabulaciones. Se relaciona con alteraciones en los cuerpos mamilares del hipotálamo y en el núcleo dorsomedial del tálamo o en sus conexiones hacia el giro

del cíngulo y la parte inferior de los lóbulos frontales (Joseph, 1990; Kischner, 2002).

Amnesia por lesiones focales o por tóxicos

Hay otro tipo de amnesias relacionadas con lesiones focales del cerebro, como el traumatismo craneoencefálico o la enfermedad cerebrovascular, las cuales tienen características de uno u otro síndrome, dependiendo de la localización de la lesión. La isquemia cerebral transitoria y la epilepsia pueden producir alteraciones pasajeras de la memoria en forma de amnesia global transitoria, o de fenómenos de extrañamiento de eventos familiares (*jamais vu*), o sensación de familiaridad con fenómenos novedosos (*déjà vu*) (Ardila y Rosselli, 2007; Kischner, 2002). La intoxicación con escopolamina o algunas benzodiazepinas también puede cursar con eventos de amnesia global transitoria (Ardila y Rosselli, 1992, 2007).

DEMENCIAS

La demencia se caracteriza por deterioro progresivo de la memoria, con compromiso de al menos otra función cognitiva (afasia, agnosia, apraxia o alteración de las funciones ejecutivas) en presencia de incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria y en ausencia de alteraciones del estado de conciencia.

Demencia tipo Alzheimer

La demencia más frecuente es la de tipo Alzheimer (DTA), que se caracteriza por alteración progresiva de la memoria y, después, de todas las demás funciones cognitivas. El paciente alcanza un estado de deterioro total y muerte en aproximadamente siete años. Hay una forma hereditaria de DTA, llamada también DTA familiar o precoz. Esta forma temprana es causada por mutaciones específicas del cromosoma 14 (Presenilina 1 [PSN-1]) o del cromosoma 1 (PSN-2), que son proteínas transmembrana con funciones de γ -secretasa. También se han descrito mutaciones en el cromosoma 21 para la proteína precursora del amiloide (PPA). Hay una forma tardía de DTA, llamada también esporádica, la cual asocia a algunos factores de riesgo genéticos, como el alelo E4 de la apolipoproteína E (APOE-4), el cual parece interactuar con factores ambientales como la baja educación, la ocupaciones con riesgo tóxico (estrés oxidativo) y la enfermedad cerebrovascular (Arango-Lasprilla *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2001; López de Munain, 1998).

Demencia vascular (DV)

Es el deterioro de dos o más funciones cognitivas, con incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria, ocasionado por lesiones cerebrovasculares únicas o múltiples. Hay dos tipos de demencia vascular: la causada por infartos múltiples corticales y la ocasionada por alteracio-

nes de los pequeños vasos perforantes de la sustancia blanca, llamada también leucoencefalopatía vascular. En la mayor parte de los casos, la DV está asociada a factores de riesgo vascular, entre los cuales el más importante es la hipertensión arterial (HTA), seguido por la diabetes y las hiperlipidemias (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Walsh y Darby, 1999). Sin embargo, hay una forma familiar de demencia por leucoencefalopatía progresiva microangiopática (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL*) que no se relaciona con riesgos cerebrovasculares previos, la cual está determinada por mutaciones específicas en el gen NOTCH 3 en el cromosoma 19, que codifica una proteína transmembranal tipo I con 2321 aminoácidos (Arcos-Burgos *et al.*, 2001; Lopera *et al.*, 2000).

Demencia frontotemporal (DFT)

Estas enfermedades neurodegenerativas se diferencian de la demencia de Alzheimer en su aparición clínica, en su evolución, en las imágenes del cerebro y, sobre todo, en los cambios neuropatológicos. A diferencia de la DTA, en la demencia frontotemporal predominan los cambios del citoesqueleto neuronal por degeneración de la proteína tau, en lugar de los depósitos de amiloide. Hay DFT con predominio frontal (demencia de Pick y afasia primaria progresiva no fluida) y otras de predominio temporal (afasia primaria progresiva fluida o demencia semántica) (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Walsh y Darby, 1999).

Demencia de Pick

Se caracteriza por iniciar con un deterioro de la conducta social, cambios en la personalidad, desinhibición e incapacidad para reconocer la sintomatología (anosognosia); la alteración de la memoria aparece en una etapa más tardía. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) muestran atrofia focal frontal y temporal. La neuropatología se caracteriza por cambios espongiiformes frontales, gliosis y los típicos cuerpos de Pick, que son neuronas abalonadas con núcleos desplazados lateralmente, de color azul pálido en la tinción de hematoxilina eosina. Se ha postulado una transmisión genética tanto dominante como recesiva (Joseph, 1990; Kischner, 2002; Walsh y Darby, 1999).

Afasia primaria progresiva

Se caracteriza por presentar una evolución progresiva, al contrario de otras afasias en las cuales por lo general se observa recuperación. Por lo tanto, esta forma de afasia ha llegado a clasificarse como una demencia.

Afasia primaria progresiva no fluida

Esta forma de afasia se caracteriza por una pérdida progresiva de la fluidez verbal, y por la presencia de ansiedad debido a las dificultades progresivas para comunicarse. En las etapas finales, el paciente llega hasta un mutismo

afásico, con trastorno global del lenguaje. La memoria está generalmente conservada hasta etapas tardías. Las neuroimágenes muestran atrofia focal del opérculo frontal posterior y temporal anterior (Mesulam, 1982).

Afasia primaria progresiva fluida

En esta forma de afasia, se presenta inicialmente una incapacidad para comprender las estructuras lógicas gramaticales complejas, lo cual progresa hasta llegar a la sordera verbal en las etapas finales. Durante la evolución aparecen problemas de memoria, especialmente verbal, con grandes dificultades para entender el sentido de las palabras e incapacidad para desempeñar las actividades de la vida diaria. A esta etapa se le denomina demencia semántica. Al igual que en la afasia progresiva no fluida, la etapa final se caracteriza por mutismo afásico global (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Kischner, 2002).

Déficit cognitivo leve

Es un estado de deterioro de la memoria o de cualquier otra función cognitiva, diferente al procesamiento lento que se observa en el envejecimiento normal, pero que tampoco reúne criterios para el diagnóstico de demencia, pues hay conservación de las actividades de la vida diaria. El diagnóstico se hace según los criterios de Petersen (Petersen 2000, 2004; Petersen y Negash, 2008), que incluyen la presencia de alteraciones cognitivas manifestadas por el paciente y confirmadas por sus familiares. Estas quejas se deben hacer objetivas mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas. Hay tres formas de déficit cognitivo leve: progresivo, estable y en remisión. El déficit cognitivo leve progresivo puede progresar a demencia que puede ser DTA, DV o DFT. No se dispone de elementos que permitan predecir hacia dónde va a evolucionar un paciente. Esto sólo se puede establecer con el seguimiento y las evaluaciones repetidas en el tiempo (Petersen y Morris, 2003; Petersen y Negash, 2008).

AFASIAS Y LOS TRASTORNOS RELACIONADOS

Las afasias son alteraciones de los aspectos o componentes principales del lenguaje, con errores en su expresión (actualización o repertorio) y en su comprensión (Ardila, 1983, 1984; Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Benson Ardila, 1996; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Luria, 1980; Walsh y Darby, 1999). Se relacionan con lesiones de las áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo (Benson y Ardila, 1996; Damasio y Damasio, 1980; Goodglass y Kaplan, 1983).

Tipología de las afasias

Durante los últimos años se ha logrado un avance considerable en el establecimiento de correlaciones clínico/anatómicas de los diferentes tipos de afasia, gracias a la introducción de las técnicas neurorradiológicas modernas, resultando de ello una tendencia creciente a distin-

guir varios subtipos de síndromes afásicos. Benson y Ardila (1996) presentaron una clasificación de los trastornos afásicos partiendo de dos criterios anatómicos: a) la afasia puede ser prerrolándica (anterior, no fluida) o posrrolándica (posterior, fluida), y b) la lesión que origina la afasia se localiza en el área perisilviana del lenguaje o fuera de esta región central (extrasilviana). La mayor parte de los síndromes afásicos tienen subtipos que con mucha frecuencia se relacionan con síndromes anatómicos.

Afasias perisilvianas

Afasia de Broca. Se caracteriza por un lenguaje expresivo no fluido, mal articulado, compuesto por expresiones cortas y agramaticales producidas con gran esfuerzo. El lenguaje expresivo está compuesto básicamente por sustantivos, con una marcada deficiencia o ausencia de estructura sintáctica y afijos (agramatismo). El defecto en la articulación se ha denominado de diversas maneras (apraxia del habla, desintegración fonémica, etc.). El nivel de comprensión del lenguaje es siempre superior a la producción verbal, aunque nunca normal, en especial con relación a la comprensión gramatical. Los pacientes con afasia de Broca fácilmente identifican objetos o partes del cuerpo, pero si se les pide que señalen múltiples objetos o partes del cuerpo en un orden determinado, sólo logran realizarlo hasta un nivel de unas dos o tres palabras. De manera semejante, presentan fallas notorias en la comprensión de las estructuras gramaticales del lenguaje.

Afasia de conducción. Suele definirse como una afasia caracterizada por un lenguaje espontáneo relativamente fluido, buena comprensión, y pobre repetición con presencia de parafasias literales. Frecuentemente se señalan tres características básicas y cinco características secundarias de la afasia de conducción: a) lenguaje conversacional fluido pero parafásico, b) comprensión casi normal, c) alteraciones importantes en la repetición. La afasia de conducción muy a menudo incluye también: a) defectos en la denominación (desde la contaminación parafásica hasta la incapacidad total para producir la palabra apropiada), b) alteraciones en la lectura (la comprensión es notoriamente superior a la lectura en voz alta), c) alteraciones en la escritura (desde defectos leves en el deletreo hasta una agrafia grave), d) apraxia ideomotora, y e) alteraciones neurológicas (hemiparesia derecha y pérdida de sensibilidad cortical).

Afasia de Wernicke. En esta forma de afasia, el lenguaje expresivo tiene una fluidez normal y, en ocasiones, puede existir un número excesivo de palabras por minuto. Puede observarse un incremento en el volumen del lenguaje por adición de sílabas a las palabras y de palabras a las frases. La producción puede ser tan excesiva (logorrea) que el paciente continua hablando a menos que sea interrumpido por el examinador. La estructura gramatical suele ser aceptable, aunque puede haber un número excesivo de elementos gramaticales (fenómeno denominado paragramatismo). La prosodia y la articulación son adecuadas. Hay una ausencia casi invariable de palabras significativas, de tal manera que a pesar de la

gran cantidad de palabras producidas, no es posible reconocer de manera clara las ideas que el paciente trata de expresar, fenómeno conocido como "habla vacía".

Afasias extrasilvianas

Afasia extrasilviana motora. Esta afasia se caracteriza por un lenguaje no fluido, buena comprensión, y repetición normal o casi normal. La prosodia, la articulación y la gramática se encuentran preservadas. Sin embargo, el paciente presenta latencias largas en la iniciación verbal, expresiones poco elaboradas y, en ocasiones, parafasias verbales. La respuesta a las preguntas del tipo sí/no es relativamente normal, pero la respuesta a preguntas abiertas es lenta, incompleta y con tendencia a la repetición de los mismos elementos utilizados por el examinador en la pregunta. Durante la fase aguda el paciente puede presentar mutismo. Ecolalia y perseveración se encuentran durante los primeros estadios de la recuperación. Es inusual hallar hemiparesia o apraxia.

Afasia extrasilviana sensorial. En esta forma de afasia el lenguaje conversacional es fluido, contaminado por una cantidad notoria de parafasias (sustituciones neológicas y semánticas), y con características de habla vacía. Se observa una excelente repetición y con frecuencia ecolalia. Por lo general, los pacientes incorporan palabras y frases presentadas por el examinador dentro de su producción, sin lograr aparentemente comprender su significado. Estas personas repiten estructuras sintácticas incorrectas, pseudopalabras e incluso frases en otro idioma. Hay tendencia a la logorrea. El lenguaje seriado, una vez iniciado por el examinador, es notoriamente bueno. El nivel de comprensión es deficitario y, en ocasiones, es casi nulo; esto contrasta con la facilidad que pueden presentar los individuos para repetir lo que dice el examinador. Tareas como denominar, señalar, seguir órdenes verbales, y responder preguntas del tipo sí/no pueden ser imposibles para estos pacientes.

AGNOSIAS

El término agnosia se atribuye a Sigmund Freud, quien lo acuñó para describir el síntoma observado en algunos pacientes incapaces de asociar la forma de un objeto con su nombre; también le llamó asimbolia. En la actualidad, el término se usa para describir la incapacidad para reconocer un objeto en ausencia de alteraciones sensoriales (ceguera, sordera o anestesia) y del estado de conciencia. Las agnosias generalmente afectan sólo una modalidad perceptual, lo que permite el reconocimiento del objeto a través de otra modalidad. Es decir, si un paciente tiene agnosia visual para objetos, es incapaz de reconocerlo cuando se le muestra un dibujo o una fotografía del objeto, pero lo hace de manera correcta si se le presenta su sonido o si se le deja tocar el objeto.

Las agnosias se clasifican de acuerdo a la incapacidad para identificar algunas cosas de manera específica en, por ejemplo, agnosia para objetos, agnosia para colores (cromatagnosia), agnosia para los rostros (prosopagnosia), o para detectar un objeto entre un conjunto (simultagno-

sia). También se pueden clasificar según la modalidad alterada en visuales, auditivas o táctiles. En el caso de las agnosias táctiles, se puede encontrar extinción cortical para localizar dos estímulos simultáneos sobre la piel, o la dificultad para reconocer formas u objetos dibujados sobre la piel (agrafesia) o para reconocer objetos mediante el tacto (asterognosia). Las agnosias visuales y táctiles se han descrito con mayor frecuencia en relación con lesiones del hemisferio derecho. Se han descrito agnosias visuales complejas asociadas con lesiones bilaterales, como es el caso del síndrome de Balint, que es una agnosia visual, con alteraciones en los movimientos de seguimiento visual (apraxia ocular), dificultades para localizar un objeto entre varios en el espacio (simultagnosia) y dificultades en la coordinación visuomanual (ataxia óptica) (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Casselli, 1991; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Lopera y Ardila, 1990).

APRAXIAS

Apraxia es la pérdida de la capacidad para ejecutar movimientos previamente aprendidos como consecuencia de una lesión cerebral, en ausencia de parálisis o de alteraciones del tono muscular o del control postural. Según Geschwind (1975), en la tradición de la neurología del comportamiento hay tres variantes de apraxia: ideomotora, ideacional y apraxia cinética de las extremidades. Este autor señala que hay otras alteraciones en los patrones motores que se han clasificado como apraxias independientes, pero que parecen corresponder a formas combinadas de las tres apraxias básicas en interacción con alteraciones de algunas agnosias visuales o sensoriales. Estas alteraciones son la apraxia verbal, la apraxia orolingüofacial (bucolingüofacial), la del vestir, la construccional, la oculomotora, la de la apertura ocular y la de la marcha. Las apraxias se observan en pacientes con lesiones focales de los lóbulos parietales.

Apraxia ideomotora

Es la pérdida de la representación de los movimientos significativos o gestos simbólicos, como la de decir "adiós" con movimientos de una mano, o hacer el gesto de llamar a alguien, o santiguarse, o hacer el gesto de decir "no" con un dedo o el gesto para expresar "más o menos". La persona puede hacer estos gestos de forma automática dentro del contexto que exige hacerlo, pero no por orden o por imitación.

Apraxia ideacional

Es la incapacidad de hacer movimientos secuenciales que representan la mímica para el uso de instrumentos o herramientas. La persona tiende a simplificar estas secuencias o a usar la mano como herramienta. Esto se puede poner en evidencia cuando se le da la orden de ejecutar la mímica de una actividad cotidiana compleja y que se supone automatizada, por ejemplo, coger un

cepillo y un tubo de crema dental en una mano, abrir el tubo de crema, tomar el cepillo con la otra mano, untar la crema al cepillo, colocar el tubo de crema sobre la mesa del lavamanos y cepillarse los dientes con el cepillo, y después enjuagarse la boca. El paciente con apraxia ideacional tiende a usar el dedo índice y hacer movimientos horizontales frente a la boca, sin ejecutar la secuencia pedida. Igual pasará si se usan otras órdenes como colocar café de una cafetera en una taza y luego tomárselo, o partir un pedazo de carne con un cuchillo mientras la sostiene con el tenedor.

Apraxia cinética de las extremidades

Es la pérdida de la capacidad de realizar gestos previamente automatizados con una de las extremidades, en ausencia de debilidad o de alteración del tono motor o de problemas sensitivos. El paciente tiene dificultades para hacer movimientos secuenciales o manejar objetos con una de las manos (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Walsh y Darby, 1999).

SÍNDROME PREFRONTAL

La corteza prefrontal se ha definido estructuralmente de acuerdo a las proyecciones talámicas, ya que estas conexiones tienen la particularidad filogenética de aparecer bien definidas en los primates y en el hombre. Las dos proyecciones aferentes más grandes a la corteza prefrontal provienen de los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior, por un lado, y del núcleo ventral lateral, por el otro. Estas proyecciones definen la composición histológica de lo que se conoce como corteza frontal granular, por estar constituida predominantemente por células (neuronas granulares) de las capas II y IV de la neocorteza (neocórtex). Las proyecciones de la porción medial del núcleo dorsomedial (magnocelular) se dirigen a la porción medial y orbital de la corteza prefrontal (áreas 11, 12, 13 y 14 de Brodmann). La porción lateral del núcleo dorsomedial (parvocelular) se proyecta hacia las áreas prefrontales laterales y dorsales (áreas 9 y 10 de Brodmann). Las proyecciones de la zona paralaminar del núcleo dorsomedial se dirigen al área 8 de Brodmann, también denominada como campo ocular frontal. El núcleo ventral lateral tiene proyecciones recíprocas con las áreas 6 de Brodmann o zona premotora, y con el área 6 A-Beta de Voght o área motora suplementaria (AMS). Hay también conexiones menos abundantes que se establecen con los núcleos reticulares y con los núcleos intralaminares. Estas proyecciones y las conexiones con otras estructuras corticales y subcorticales del encéfalo (sistema límbico, cerebelo, formación reticular, núcleos de la base, etc.) determinan la función de cada sistema prefrontal específico, que va desde la estructuración de patrones motores automatizados hasta la programación de comportamientos complejos y anticipados a eventos de manifestación probable (Ardila y Rosselli, 1992, 2007; Boone, 1999; Joseph, 1990; Kischner, 2002; Stuss y Benson, 1984, 1986; Walsh y Darby, 1999).

Los síntomas relacionados con los síndromes prefrontales son: a) dificultades para la atención sostenida, b) alteraciones en la autorregulación, c) problemas en la organización cognitiva y de la conducta, y d) rigidez cognitiva y de comportamiento. La evaluación de estos síntomas se realiza durante todo el proceso de consulta neuropsiquiátrica o neuroconductual. Este tipo de evaluación demanda una gran experiencia clínica y una familiaridad y conocimiento de los fundamentos teóricos relacionados con la estructura de las funciones ejecutivas y las características clínicas de las diversas formas de presentación del síndrome prefrontal. Los pacientes pueden presentar alteraciones metacognitivas (control de la cognición). El individuo es incapaz de evaluar conceptual y objetivamente las cosas que hace o dice. Esta alteración tiene que ver con trastornos de lo que en la psicología conductual se denomina el "locus de control". No hay capacidad metacognitiva para sopesar una situación o un evento y atribuir de manera justa las causas del éxito o el fracaso de la acción a los elementos externos o a las decisiones y acciones propias. Este sistema atributivo metacognitivo, que aparece alrededor de los seis años, debe estar desarrollado totalmente en la adolescencia, y debe afinarse y sincronizarse culturalmente para garantizar una adecuada modulación de las conductas a lo largo de toda la vida. Un sujeto con una función metacognitiva bien desarrollada tendrá un adecuado autoconcepto y evaluará los eventos que suceden a su alrededor sin atribuir a elementos externos la causalidad de los comportamientos que estaban bajo su control (Boone, 1999; Stuss y Benson, 1984, 1986). Los pacientes con lesiones frontales pueden perder esta capacidad de control interno y su conducta pasa a ser controlada por el medio.

Desde una perspectiva neuropsicológica, los pacientes con síndrome prefrontal con mucha frecuencia presentan alteraciones en las llamadas funciones ejecutivas, que se refieren a la capacidad de planeación, formación de metas y ejecución de un plan de conducta coherente (Lezak *et al.*, 2004). Debido al compromiso de funciones ejecutivas los pacientes con síndrome prefrontal presentan una conducta social inadecuada (Luria, 1973) con incapacidad para organizar pensamientos y acciones dentro de las actividades de la vida diaria (Jurado y Rosselli, 2007). Estos pacientes pueden presentar además conductas desinhibidas e irresponsables con ruptura de las normas sociales. Ardila y Surloff (2006) incluyen dentro de las funciones ejecutivas el concepto de moralidad y conducta ética, que también se encuentra alterado en estos pacientes.

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La neuropsicología se sitúa entre la neurología y la psicología. Entonces, es natural que sus procedimientos de evaluación recurran tanto a estrategias clínicas propias de la neurología como a procedimientos psicométricos heredados de la psicología. En la neurología conductual

el proceso diagnóstico se describe como la búsqueda de signos y síntomas patológicos indicativos de disfunción cerebral. Por otro lado, en la neuropsicología clínica, el diagnóstico se obtiene con la aplicación de procedimientos psicométricos estandarizados, compuestos por reactivos (ítems) suficientemente bien analizados y con una confiabilidad y validez aceptables. De hecho, dentro de su práctica profesional, el neuropsicólogo está obligado a utilizar procedimientos tanto de uno como de otro tipo. El énfasis en una u otra técnica depende no sólo de la orientación teórica particular del profesional, sino también de los recursos y condiciones existentes y del objetivo para el cual se realiza la evaluación.

Muchos de los trastornos cognitivo-conductuales estudiados por la neurología conductual y mencionados antes requieren para su definición de una evaluación neuropsicológica. Por ejemplo, para distinguir un proceso demencial de tipo Alzheimer en sus etapas iniciales de un proceso de envejecimiento normal es requisito indispensable utilizar pruebas estandarizadas de memoria y de las funciones visuoespaciales. Una evaluación inadecuada puede ocultar el inicio de un envejecimiento patológico.

Se ha propuesto que la evaluación neuropsicológica se realiza buscando uno o varios de los siguientes objetivos (Ardila y Rosselli, 2007): 1) estudiar la actividad cognitiva del paciente, por lo general, pero no necesariamente, luego de alguna enfermedad, con el objeto de describir el patrón general de cambios que pueden haber sucedido en el paciente; en otras palabras, determinar su estado cognitivo actual; 2) analizar los síntomas y signos presentes e identificar los síndromes fundamentales subyacentes; 3) proponer procedimientos terapéuticos; 4) proveer información adicional para efectuar un diagnóstico diferencial entre entidades aparentemente similares, y 5) considerar posibles trastornos subyacentes a la disfunción cognitiva existente. Para lograr estos objetivos, la evaluación neuropsicológica incluye información sobre la conducta social y emocional obtenida de la observación directa del paciente, e información sobre la historia clínica derivada en muchas oportunidades de los familiares del paciente. Esta indagación permite al neuropsicólogo formular una hipótesis clínica inicial que lo guía en la selección de las pruebas neuropsicológicas y en la interpretación ulterior de los resultados.

Se dispone de pruebas neuropsicológicas eminentemente clínicas, derivadas de observaciones directas de pacientes con alguna enfermedad cerebral específica y en las que infrecuentemente fallan las personas normales. Así, por ejemplo, muchos individuos son capaces de identificar el punto medio de una línea horizontal. Por lo contrario, pacientes con inatención unilateral secundaria a una lesión en el hemisferio derecho, tienden a colocar ese punto hacia la derecha del punto medio. Se dice que este tipo de pruebas tiene un "techo" muy bajo y que, por lo tanto, una falla sugiere un trastorno neurológico. Otras pruebas neuropsicológicas admiten más variabilidad en las puntuaciones y requieren la comparación del desempeño del paciente con un grupo estándar que por lo general se deriva de la población normal. Al respecto, las pruebas estandarizadas proporcionan una puntuación

escalar que permite la comparación de puntuaciones entre individuos y del mismo individuo en diferentes pruebas. De tal suerte que este tipo de pruebas neuropsicológicas ayudan no sólo a establecer las deficiencias y fortalezas cognitivas del paciente en diversos dominios cognitivos, sino que admiten la definición de una línea de base que puede ser utilizada con fines diagnósticos y de tratamiento.

Está bien establecido que el desempeño de un individuo en pruebas cognitivas está influido por sus variables demográficas, dentro de las cuales las más relevantes son la edad y el nivel educativo (Ardila y Rosselli, 2007). Las habilidades de memoria de un individuo de 70 años no son las mismas que las de una persona de 20. De igual modo, el vocabulario de un individuo con educación a nivel de doctorado no es el mismo que el de uno con nivel escolar de primaria. Por ello, para que la interpretación de los resultados en pruebas neuropsicológicas sea válida, el grupo de referencia debe tener características demográficas semejantes a las del paciente (Lezak *et al.*, 2004). Hay otra variable demográfica, pero de menor relevancia, en la evaluación cognitiva: el sexo del individuo (Strauss *et al.*, 2006). Al respecto, se han documentado diferencias entre hombres y mujeres para algunas habilidades verbales y espaciales. Se cuenta con numero-

sas pruebas neuropsicológicas que evalúan variadas funciones cognitivas (Ardila y Rosselli, 2007; Lezak *et al.*, 2004; Strauss *et al.*, 2006). En el cuadro 29-1 se enlistan las áreas más estudiadas en neuropsicología y algunas de las pruebas que pueden utilizarse.

De acuerdo a lo anterior, la evaluación neuropsicológica proporciona una revisión sistemática de las funciones cognitivas del paciente. Su naturaleza psicométrica permite comparaciones objetivas con poblaciones estándar y entre las puntuaciones obtenidas en diversas pruebas cognitivas. Estos resultados deben ser siempre analizados a la luz de la historia clínica y de los datos cualitativos obtenidos de la observación directa del paciente. Por ejemplo, respuestas impulsivas, inapropiadas, perseverativas y confabulatorias observadas durante la evaluación, se analizan y constituyen puntos importantes en la interpretación de los resultados. Además, el neuropsicólogo considera dentro de este análisis las características de personalidad premórbida del paciente. Es por eso que, aunque la base de la evaluación neuropsicológica la constituyen las pruebas, ésta no es un simple ejercicio psicométrico, sino una oportunidad para integrar a la luz de las necesidades del paciente información proveniente de dos tipos de observaciones: una objetiva y la otra clínica.

Cuadro 29-1. Áreas examinadas con mayor frecuencia en neuropsicología

Nivel cognitivo general

- Examen breve del estado mental (*Minimal State Exam*)
- Escala de inteligencia de Wechsler para adultos

Motricidad

- Fuerza
- Prueba de oscilación dactilar
- Secuencias de movimientos alternantes
- Examen de dominancia lateral
- Prueba de Praxis ideomotora e ideacional

Atención

- Retención de dígitos - directos e inversos
- Control mental (escala de memoria de Wechsler)
- Prueba de cancelación o ejecución continua
- Dígito símbolo (escala de inteligencia de Wechsler)
- Sustracción seriada
- Prueba de rastreo

Lenguaje

- Prueba de Boston para el diagnóstico de las afasias
- Prueba de denominación de Boston
- Prueba de las fichas
- Examen multilingüe de las afasias
- Pruebas de lectura, escritura y gramática en español
- Pruebas de fluidez verbal (semántica y fonológica)

Cálculo

- Lectura y escritura de números
- Transcodificación
- Lectura y escritura de signos aritméticos
- Completar una operación aritmética
- Estimación de magnitudes
- Operaciones aritméticas sucesivas
- Cálculo mental
- Cálculo escrito
- Colocar números en columnas
- Conocimiento numérico general
- Problemas numéricos

Somatosensorial

- Localización de puntos
- Discriminación de dos puntos
- Extinción ante doble estimulación simultánea
- Reconocimiento de los dedos

Habilidades visuoespaciales y constructivas

- Reconocimiento derecha izquierda
- Copia de la figura compleja de Rey Osterrieth
- Diseños con cubos y rompecabezas
- Dibujo espontáneo
- Dibujo de un reloj
- Reconocimiento de figuras superpuestas (tipo Poppelreuter)
- Reconocimiento de figuras esquematizadas
- Reconocimiento y localización de puntos en un mapa
- Prueba de organización visual de Hooper
- Reconocimiento de orientación de líneas
- Prueba de negligencia visual
- Prueba de reconocimiento de caras

Memoria

- Retención de dígitos
- Cubos de Corsi
- Escala de memoria de Wechsler
- Prueba de memoria visual de Benton
- Aprendizaje verbal seriado (curva de memoria)
- Reproducción inmediata y/o diferida figura compleja de Rey Osterrieth
- Prueba de aprendizaje verbal de California

Funciones ejecutivas

- Prueba de categorización
- Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin
- Analogías
- Matrices progresivas
- Prueba de Stroop
- Solución de problemas aritméticos
- Torre de Hanoi
- Pirámide de México

REFERENCIAS

- Amstrong D:** *A materialist theory of mind*. Londres: Routledge, 1968.
- Andy O J, Jurko M F, Hughes J R:** Amygdalectomy for bilateral temporal seizures. *The Southern Medical Journal* 1975;68, 743-748.
- Arango-Lasprilla J C, Fernández-Guinea S, Ardila, A:** *Las demencias*. México: Manual Moderno, 2003.
- Arcos-Burgos M, Restrepo T, Rivera D, Palacio L G, Castañeda M, Palacio O, Arboleda J, Lopera F:** Demencia vascular hereditaria tipo CADASIL en Colombia. III. Análisis de ligamiento a Notch3, *Revista de Neurología* 2001;32: 701-704.
- Ardila A:** *Psicobiología del Lenguaje*. 1a ed. México: Editorial Trillas, 1983:106-156.
- Ardila A:** *Neurolingüística*. 1a ed. México: Editorial Trillas, 1984.
- Ardila A, Rosselli M:** *Neuropsicología Clínica I - II*. Medellín: Prensa Creativa, 1992.
- Ardila A, Lopera F, Pineda D, Rosselli M:** Neurología comportamental y neuropsicología. *Acta Neurológica Colombiana* 1995;11:83-86.
- Ardila A, Rosselli M:** *Neuropsicología Clínica*. México: Manual Moderno, 2007.
- Ardila A, Surloff C:** Dysexecutive agraphia: A major executive dysfunction sign. *International Journal of Neuroscience* 2006;16: 653-663.
- Baddeley A:** Working memory. *Science* 1992;255, 556-559.
- Benson D F:** The History of Behavioral Neurology. *Neurologic Clinic* 1993;11: 1-8.
- Benson D F, Ardila A:** *Aphasia. A clinical Perspective*. New York: Oxford University Press, 1996.
- Boone K B:** Neuropsychological assessment of executive functions. En: Miller BL, Cummings JL (eds.). *The human frontal lobes*. New York: The Guilford Press, 1999:247-260.
- Bunge M:** *La ciencia, su método y su filosofía*. Buenos Aires: Ediciones Siglo XX, 1981.
- Casselli R J:** Rediscovering tactile agnosia. *Mayo Clinic Proceedings* 1991;66:129-142.
- Chow T W, Cummings J L:** Frontal-subcortical circuits. En: Miller BL, Cummings JL. *The human frontal lobes*. New York: The Guilford Press, 1999:3-26.
- Coles M G H, Rugg M D:** Event-related potentials: an introduction. En Rugg MD, Coles MGH (eds.). *Electrophysiology of mind*. Oxford: Oxford University Press, 1995:1-26.
- Cummings J L:** Frontal subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 1993;50:873-880.
- Damasio H, Damasio A:** The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain* 1980;103:337-350.
- Detre J A, Floyd T F:** Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *Neuroscientist*, 2001;7:64-79.
- Detre J A:** Clinical applicability of functional MRI. *Journal of magnetic resonance imaging* 2006;23:808-815.
- Devinsky O:** *Behavioral neurology*. St Louis: Mosby Year Book, 1992.
- Dickerson B C:** Advances in functional magnetic resonance imaging: technology and clinical applications. *Neurotherapeutics* 2007;4:360-370.
- Frith CD, Friston K J:** Studying brain function with neuroimaging. En: Rugg M D. (ed.). *Cognitive neuroscience*. UK: Psychology Press, 1997:169-165).
- Gazzaniga M S:** *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995.
- Geschwind N:** The apraxia: neural mechanism of disorders of learned movement. *American Scientist* 1975;63:188-195.
- Goodglass H, Kaplan E:** *The assessment of aphasia and related disorders*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.
- Johnson KA, Lopera F, Jones K, Becker A, Sperling R, Hilson J et al.:** Presenilin-1 Associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001;56:1545-1551.
- Joseph R:** *Neuropsychology, neuropsychiatry and behavioral neurology*. New York: Plenum Press, 1990.
- Jurado M B, Rosselli M:** The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review* 2007;17:213-233.
- Kim J:** *Supervenience and Mind*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
- Kim J:** *Philosophy of Mind*. Boulder: Westview, 1996.
- Kischner H S:** *Behavioral Neurology: Practical Science of mind and brain*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.
- Lezak MD:** *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
- Lezak M D, Howieson D B, Loring D W:** *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2004.
- Lewis D:** *Philosophical papers*. Vol I. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- McCarthy RA, Warrington E K:** *Cognitive neuropsychology: A clinical introduction*. San Diego: Academic Press, 1990.
- López de Munain A:** La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. España: Editorial Médica Panamericana, 1998.
- Lopera F, Ardila A:** Prosopamnesia and visuolimbic disconnection syndrome. *Neuropsychology* 1990;6:3-12.
- Lopera F, Arboleda J, Moreno S, Almeida N, Cuartas M, Arcos-Burgos M:** Caracterización clínica de una familia numerosa con enfermedad vascular cerebral hereditaria en Colombia. *Revista de Neurología* 2000;31:91-97.
- Luria AR:** *The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology*. New York: Basic Books, 1973.
- Luria A R:** *Higher cortical function in man*. New York: Basic Books, 1980.
- Mc Nabb AW, Carroll W M, Mastaglia FL:** Alien Hand and loss of bimanual coordination after dominant anterior cerebral artery territory infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988;51:218-222.
- Mesulam M M:** Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology* 1982;49:51-55.
- Milad MR, Quirk GJ:** Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 2002;420:70-74.
- Morgado I:** Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Revista de Neurología* 2005; 40:289-297.
- Penfield W, Milner B:** Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1958;79:475-497.
- Petersen RC:** Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer disease. *Neurología* 2000;15:93-101.
- Petersen RC:** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:183-194.
- Petersen R, Morris JC:** Clinical features. En: Petersen R C, (ed.). *Mild cognitive impairment*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- Petersen R C, Negash S:** Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums* 2008;13:45-53.
- Pincus JH, Tucker GJ:** *Behavioral Neurology*. New York: Oxford University Press, 2003.

- Pineda D, Ardila A:** *Neuropsicología: evaluación clínica y psicometría*. Medellín: Prensa Creativa, 1991.
- Rosenkranz J A, Moore H, Grace AA:** The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience* 2003;23:11054-11064.
- Schrödinger E:** *Mente y materia*. Barcelona: Metatemas 2, Libros para pensar la ciencia, 1999.
- Shallice T:** Precipitous from neuropsychology to mental structure. *Behavioral Neurology and Brain Sciences* 1991;14:429-469.
- Siegel D J:** *The Developing Mind: toward a neurobiology of interpersonal experience*. New York: The Guilford Press, 1999.
- Squire LR, Zola SM:** Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:13515-13522.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen OA:** *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press, 2006.
- Stuss KH, Benson DF:** Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin* 1984; 95:3-28.
- Stuss DT, Benson DF:** *The frontal lobes*. New York: Raven Press, 1986.
- Vianna MR, Igaz LM, Coitinho AS, Medina JH, Izquierdo, I:** Memory extinction requires gene expression in rat hippocampus. *Neurobiology of learning and memory* 2003; 79:199-203.
- Villanueva LMV:** La mente es una estructura causal: el funcionalismo teórico. *Teorema* 2000;19:27-44.
- Walsh K, Darby D:** *Neuropsychology: A clinical approach*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.

Eugenia Espinosa García

DESARROLLO

CONCEPTOS GENERALES

Una de las características esenciales del concepto de desarrollo son los cambios en la madurez que tienen lugar en cada ciclo de la etapa infantil. Como se describe en el cuadro 30-1, para algunos autores, el concepto de desarrollo incluye el crecimiento (incremento en peso, talla y otros parámetros físicos) y el desarrollo y maduración de funciones de diferentes órganos (Planche, 1997).

Debe tenerse en cuenta la relación entre el crecimiento y el desarrollo neurológico. De acuerdo a lo anterior, los cambios cualitativos incluyen nuevas funciones que requieren de nuevas estructuras complejas, con aumento del número de neuronas, sinapsis, vascularización, etc. Todo esto incrementa el volumen cerebral y el tamaño craneal. Así, al nacer el neonato normal tiene un perímetro craneal de 35 cm, el cual alcanza un tamaño aproximado de 50 cm a los tres años de edad, periodo en el que hay grandes cambios en el desarrollo neurológico (Schlack, 2001). Los cambios que se observan en las distintas edades implican una mayor complejidad funcional, una mayor adaptabilidad de las diferentes áreas cerebrales a los cambios funcionales, y una mayor interacción entre las distintas funciones (Schlack, 2001).

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL DESARROLLO

El desarrollo es continuo. En cada etapa infantil se presentan cambios que no se detienen, lo cual conlleva un

Cuadro 30-1. Principales periodos del desarrollo en la edad pediátrica

1. Recién nacido: desde el nacimiento hasta la 4ª semana de vida
2. Lactante: desde el mes de vida hasta los 2 años
3. Preescolar: desde los 2 años hasta 6 años
4. Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años
5. Adolescente: desde los 12 hasta los 18 años

aumento progresivo en la complejidad de las funciones neurológicas (Schlack, 2001).

El desarrollo es progresivo. El sistema nervioso experimenta cambios que se traducen en una mayor eficiencia y adaptabilidad de las distintas funciones neurológicas. Por ejemplo, en el desarrollo del tono muscular se pasa de la hipertonía del recién nacido a un tono menor que permite al niño sentarse y optimizar la motricidad de las extremidades (Schlack, 2001).

El desarrollo es irreversible. Los avances adquiridos no se pierden, lo que permite seguir instalando nuevas funciones sobre avances previamente consolidados. Según esto, la adquisición de la palabra con intención comunicativa alrededor del año de vida no se pierde, aunque haya una estimulación poco intensa. Este fenómeno hace posible la aparición de frases y formas más complejas de comunicación (Espinosa, 1999). En lo motor, habilidades como patear una pelota o pedalear una bicicleta están presentes aun después de largos periodos sin ejercicio (Schlack, 2001).

El desarrollo tiene una secuencia fija. Para que aparezca una función determinada se requiere la adquisición previa de una función de base que genere una secuencia fija. Así, en el desarrollo motor primero aparece la posición sentada sin apoyo, luego la postura de pie con apoyo y sin apoyo, y, por último, la marcha. Aunque es posible detectar diferentes velocidades en el paso de una etapa a la otra, la secuencia es la misma de un niño a otro (Planche, 1997).

Principios del desarrollo

Cuando se evalúa el desarrollo de un niño en situación normal o de enfermedad, es conveniente tener en cuenta algunos principios de la maduración del sistema nervioso: a) la velocidad de desarrollo cambia en las diferentes etapas, b) la velocidad del desarrollo normal es diferente de un niño a otro, c) la velocidad de desarrollo es diferente de un área a otra en una etapa dada, d) el desarrollo progresa en dirección cefalocaudal, e) el desarrollo tiene como base la maduración del sistema nervioso, y f) el desarrollo no es paralelo al crecimiento (Planche, 1997).

Con respecto al primer principio (la velocidad cambia en etapas), debe tenerse en cuenta que hay etapas del desarrollo donde se producen cambios en diferentes funciones. Por ejemplo, alrededor del año de vida, aparecen el lenguaje y la marcha, y se inician los primeros procesos cognitivos. En la adolescencia, el desarrollo avanza con gran velocidad en lo social, lo cognitivo y lo afectivo. En el periodo preescolar, la velocidad de desarrollo es menor y, a veces, hay dificultad para discriminar entre un niño con leve retraso y uno con velocidad normal de desarrollo (Schlack, 2001).

Acerca del segundo principio (la velocidad del desarrollo normal es diferente de un niño a otro), siempre hay que tener en cuenta la variabilidad del desarrollo entre un niño y otro, aun con estimulación similar. Lo importante es que alcancen metas finales parecidas, considerando que pueden hacerlo a velocidades distintas (Schlack, 2001).

Un ejemplo del tercer principio (la velocidad de desarrollo es diferente de un área a otra en una etapa dada) es el lactante, en quien se observa una rápida evolución del área motora hasta desarrollar la habilidad de marchar y hacer una pinza. En contraste, la velocidad de los logros cognitivos es menor si se le compara con el área motora. Por el contrario, en la edad escolar, el desarrollo del área cognitiva avanza con más rapidez que el del área motora (Schlack, 2001). Otro aspecto que debe recordarse en la evaluación del desarrollo es que funciones precoces y complejas como la visión, audición, succión y deglución, se desarrollan en el momento en que hay movimientos gruesos con poca coordinación. Igualmente, la evolución clínica del desarrollo se asienta en procesos que van ocurriendo en el encéfalo, tales como la migración neuronal, el aumento de la arborización dendrítica, y la mielinización y mayor complejidad de las capas de la corteza cerebral (Schlack, 2001).

Factores que afectan el desarrollo

Clínicamente, los factores que afectan el desarrollo se pueden dividir en biológicos y ambientales; éstos siempre deben de tenerse en cuenta en la evaluación del desarrollo, sea éste normal o con retraso (Behrman, 2007; Schlack, 2001).

Factores biológicos. Los factores biológicos se dividen en genéticos, prenatales, perinatales y posnatales.

Factores genéticos. En cada evaluación debe considerarse el patrón genético familiar. Existen características de la maduración que son propias de la carga genética, como demoras en la aparición del lenguaje, cierto grado de hiperactividad o determinadas habilidades cognitivas (Behrman, 2007). Uno de los aspectos más controvertidos es la influencia del género en las características del desarrollo infantil. De manera clásica, se afirma que las mujeres tienen un mejor desarrollo del lenguaje y los varones un mejor desarrollo motor (Behrman, 2007). En relación con las características especiales del desarrollo de algunos grupos étnicos, se ha planteado que esas se deben a la interacción entre factores genéticos y ambientales.

Factores prenatales. Es posible que en las variaciones del desarrollo influyan características fisiológicas de la

madre (edad, número de gestación, estado emocional, etc.). Se desconoce la influencia de algunas enfermedades leves durante el embarazo, por ejemplo, cuadros virales, traumatismos, clima, alimentación, etc. Es importante tener en cuenta que la gemelaridad y la prematurez (sin entidades agregadas) determinan variaciones en el desarrollo (Behrman, 2007).

Factores perinatales. Éstos pueden determinar un retraso o anomalías del desarrollo. De hecho, dichos factores pueden tener secuelas que varían desde alteraciones leves hasta trastornos graves (Schlack, 2001).

Factores posnatales. Diversos factores fisiológicos como alimentación, inmunizaciones, algunas enfermedades de poca gravedad, pueden modular el desarrollo posnatal (Schlack, 2001).

Factores ambientales. Los factores ambientales son tan o más importantes que los biológicos en la determinación de un desarrollo normal. Todos los factores ambientales interactúan entre sí, al igual que con los factores de tipo biológico (Schlack, 2001). La estimulación es un factor que condiciona variaciones de lo normal y causa alteraciones del desarrollo en grado variable. Es posible que el mayor desarrollo específico de determinadas áreas en un niño en particular esté dado por factores culturales que generan más estímulo en ciertos aspectos. El lenguaje, la socialización y el desarrollo de hábitos, son áreas donde la estimulación tiene efecto importante (Schlack, 2001).

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA DEL RECIÉN NACIDO

Para la evaluación neurológica del recién nacido (RN) es importante conocer el desarrollo del sistema nervioso, y lo que se considera normal y lo anormal. La exploración neurológica del RN es parte de la valoración pediátrica general; esto es importante porque en ocasiones se detectan anomalías en el estudio neurológico que son manifestaciones de enfermedades no neurológicas. La revisión del RN se debe realizar en diferentes ocasiones, en especial cuando en una primera evaluación se presentan alteraciones, o cuando se registra un estudio normal y en la historia clínica hay antecedentes importantes. La historia clínica provee información completa que, junto con la exploración neurológica, permitirá llegar a un diagnóstico acertado (Campos Castello, 1970; Volpe, 2007; Ruggia, 1989).

Exploración general

Dentro de la exploración general se debe valorar la edad gestacional, pues los datos y la respuesta que se obtienen durante el estudio dependen del grado de maduración del RN (Yang, 2004). La edad gestacional se estima con base en los siguientes datos: fecha de la última menstruación, características externas de la maduración del RN, y medidas antropométricas. Debe recordarse que otros factores externos pueden modificar en un momento dado la respuesta del RN, como la alimentación, el can-

sancio, la temperatura y el estado emocional de la madre. En la inspección general deben determinarse el aspecto, la postura (simétrica) de las extremidades, las facies, entre otras. Normalmente, los RN presentan una postura en flexión de brazos y piernas pegadas al cuerpo, codo y cabeza flexionados y mano cerrada con pulgar incluido. Los niños nacidos en posición podálica presentan una actitud con predominio extensor (Ruggia, 1989). La evaluación de la calidad del llanto es también una parte importante de la valoración inicial. El llanto debe ser fuerte y vigoroso; un llanto agudo y entrecortado puede sugerir enfermedades como infecciones sistémicas o del SNC, y/o asfixia perinatal; un llanto agudo y continuo suele ser propio de hijos de madres adictas a drogas (Vento, 2003).

Evaluación del nivel de conciencia

El nivel de conciencia del RN se determina según la actividad espontánea y la respuesta a los estímulos externos. El RN normal tiene movimientos espontáneos, con respuestas apropiadas ante un estímulo (Ruggia, 1989). El RN hiperalerta presenta ojos abiertos y movimientos espontáneos aumentados. En el niño letárgico se observa disminución de la respuesta de alertamiento con decremento de los movimientos espontáneos. Durante el estupor, el RN responde a estímulos dolorosos con una disminución marcada de la respuesta motora. Por último, en el niño en coma las respuestas motoras son nulas, indicando un daño cerebral severo en el cerebro (Ruggia, 1989).

Exploración de la cabeza

La evaluación de la cabeza incluye la inspección, la palpación, la percusión, la transiluminación, y la medida del perímetro cefálico. Inicialmente, en la inspección deben observarse la forma, el tamaño, la simetría y la presencia de circulación venosa en la cabeza. Para la palpación, con el RN sentado y sin llorar, se palpan las suturas, las fontanelas anterior y posterior (tamaño y presencia de abombamiento), la consistencia de los huesos, la presencia de endostosis o exostosis y de seno dérmico a nivel de la línea media, así como las características de la implantación del cabello (Yang, 2004). La percusión se realiza directamente con el oído o con un fonendoscopio para detectar si hay asimetrías a la percusión que pudieran indicar una lesión cerebral (quistes) o la presencia del signo de Macewen (detección de un sonido inusualmente resonante con la percusión del cráneo en la unión frontotemporoparietal) indicativos de hipertensión intracraneal (Yang, 2004). La transiluminación debe realizarse siempre que se sospeche algún trastorno. Debe hacerse en un cuarto oscuro y con una lámpara especial, o en su defecto con una linterna de bordes de caucho. Una transiluminación de más de 1.5 cm se considera anormal, encontrándose con frecuencia en estos RN y lactantes macrocrania y fontanela abombada (Ruggia, 1989). La medición del perímetro cefálico es importante para descartar o comprobar macrocrania, microcrania, y para llevar (desde el nacimiento) un registro del crecimiento del cráneo (figura 30-1; Ruggia, 1989).



Figura 30-1. Examen del perímetro cefálico.

Exploración de los pares craneales

Debido a la dificultad para obtener una respuesta, el nervio olfatorio (I) se explora con poca frecuencia en el RN. La visión (nervio óptico - II par craneal) se valora con la respuesta de parpadeo a la luz intensa. Los movimientos de seguimiento ocular pueden evaluarse pasando un objeto luminoso y de forma circular por el campo visual del RN. Deben incluirse la exploración del fondo de ojo en busca de alteraciones de la retina como la coriorretinitis secundaria a infecciones congénitas. También deben evaluarse la papila y sus vasos, la cual normalmente es pálida en el RN. Hemorragias retinianas se ven con alguna frecuencia, teniendo importancia cuando son subhialoides, o en el RN con sintomatología neurológica. Otra alteración que puede detectarse en el estudio del ojo es el retinoblastoma, que se asocia con la presencia de una pupila blanca (Yang, 2004). En el examen de los nervios oculomotores (pares III, IV y VI) se deben valorar las pupilas observando la presencia de anisocoria, miosis o midriasis. Los movimientos oculares se evalúan rotando la cabeza y buscando el reflejo de ojos de muñeca, tomando en consideración que la mirada lateral está presente desde el nacimiento, y la mirada vertical y los movimientos conjugados se observan a partir del tercer mes de vida (Volpe, 2007; Ruggia, 1989).

El nervio trigémino (V par) se valora mediante la succión, aunque en esta función también intervienen otros nervios craneales. Se valora la sensibilidad de la cara con un estímulo táctil, observando la reacción cuando se retira el estímulo. Al evaluar el reflejo corneal se aprecia la simetría en la respuesta (Volpe, 2007; Ruggia, 1989). Para examinar el nervio facial (VII par) se observa la simetría de la cara tanto en los movimientos espontáneos como en los provocados (llanto). En caso de detectarse una parálisis, se debe diferenciar si ésta es de tipo central o periférico (Volpe, 2007; Ruggia, 1989). La exploración del nervio auditivo (VIII par) se realiza haciendo un ruido, obteniéndose una respuesta de parpadeo o el reflejo

de Moro. La rama vestibular se explora tomando al niño por el tronco y, en posición vertical, se le hace girar hacia un lado y luego hacia al otro, observando la respuesta de desviación ocular al lado opuesto al que se gira (Volpe, 2007; Ruggia, 1989). Para la exploración de los nervios glosofaríngeo y neumogástrico (IX y X pares) se deben valorar los movimientos de succión, deglución, reflejo nauseoso y la intensidad del llanto. El nervio espinal (XI par) se valora observando los movimientos de la cabeza y los laterales, y visualizando y palpando el músculo esternocleidomastoideo. Por último, para evaluar el nervio hipogloso (XII) se observan los movimientos de la lengua, incluyendo la presencia de asimetría o de fasciculaciones (Volpe, 2007; Ruggia, 1989).

Valoración del área motora

Tono muscular. En la valoración motora es importante la comparación de los hemicuerpos, y de los miembros superiores e inferiores. Debe recordarse que el RN presenta tono flexor en las cuatro extremidades. Es importante evaluar los movimientos de éstas para descartar asimetrías (Dubowitz, 1998). Para medir el tono a nivel cervical, se sostiene al niño de los brazos como para sentarlo y se observa la posición de la cabeza con relación al tronco. También se puede tomar al niño en suspensión ventral y se observa la dorsiflexión de la espalda con elevación de la cabeza y flexión de las extremidades (reflejo de Landau) (Volpe, 2007). Asimismo, debe buscarse el signo del fuelle, el cual es una reacción que se presenta al extender una extremidad y ésta vuelve a su posición original. En la figura 30-2 se ilustran las maniobras para la evaluación del tono muscular.

Postura. Se valora observando las extremidades en flexión; si hay una asimetría en un miembro superior debe sospecharse lesión del plexo braquial. El pulgar dentro del puño es una posición normal en el RN, mientras sea transitoria. En caso de ser permanente, debe pensarse en una lesión corticoespinal (Dubowitz, 1998; Yang, 2004).

Fuerza. Se puede valorar por medio de la prensión que el niño ejerce cuando el examinador coloca su dedo en la mano del niño y lo tracciona, observándose la contractura muscular en el brazo.

Reflejos músculo-tendinosos. Con frecuencia son difíciles de valorar debido al aumento del tono muscular, se debe utilizar un martillo pequeño, con menos de 20 g de peso. El clono puede observarse, siendo normal hasta 6 a 8 contracciones, desapareciendo a los dos meses.

REACCIONES ESPECIALES EN EL RECIÉN NACIDO

Exploración en posición supina

Reflejos de puntos cardinales (reflejo de búsqueda). Frotando ligeramente la comisura labial y el centro del labio superior, el niño responde abriendo la boca y dirigiendo la parte del labio estimulado hacia el estímulo (figura 30-3). Las respuestas varían de manera individual, y es conveniente realizar la exploración 2 a 3 h después de haberse tomado el alimento (Ruggia, 1989).

Reflejo de succión. El examinador introduce su dedo meñique entre los labios del niño, este último inicia el chupeteo con fuerza, succionando un mínimo de 5 a 6 veces con energía de forma continuada y sin fatiga (figura 30-4).

Reflejo nociceptivo. Con un alfiler se pincha ligeramente el lóbulo de la oreja. La respuesta consiste en un movimiento brusco de alejamiento.

Reflejo tónico cervical asimétrico del cuello. Al girar pasivamente la cabeza del RN hacia uno y otro lado, se extiende la extremidad superior del mismo lado hacia donde se ha girado la cabeza. Al mismo tiempo, se flexiona la extremidad superior opuesta. Las extremidades inferiores pueden realizar algún movimiento, pero menos preciso y completo (Yang, 2004).

Reflejo tónico flexor de la mano. Se coloca el índice del examinador en las manos del niño por el lado radial



Figura 30-2. Maniobras para la evaluación del tono muscular en el recién nacido.



Figura 30-3. Reflejo de búsqueda.



Figura 30-5. Reflejo tónico flexor de la mano.

y se ejerce una ligera presión sobre la palma sin hacer tracción. La respuesta es una flexión de los dedos del niño hasta tocar y agarrar el dedo explorador (figura 30-5).

Reflejo tónico flexor del pie. Se explora haciendo presión con el pulgar sobre el surco metatarso-falángico; la respuesta es una flexión de los dedos del pie (figura 30-6; Yang, 2004).

Reflejo de enderezamiento de extremidades inferiores. Presionando ligeramente con los pulgares la planta de ambos pies simultáneamente, y estando las piernas flexionadas, ambos miembros inferiores se extienden.

Reflejo extensor contralateral. Al estimular con una aguja la planta del pie de la extremidad extendida, la otra se flexiona y después se extiende. Al estimular la planta

del pie ocurre una flexión homolateral de toda la extremidad inferior; en algunos casos se presenta una extensión de la extremidad en lugar de flexión (Yang, 2004).

Reflejo tónico laberíntico. Consiste en una reacción de las extremidades en respuesta a los movimientos de cabeza (Volpe, 2007).

Exploración en posición sedente

Control de la cabeza en posición sentada. Sosteniendo el tronco del niño por la espalda y los hombros con ambas manos, se puede observar que la cabeza se mantiene erguida con ligeras oscilaciones o sin ellas.



Figura 30-4. Reflejo de succión.



Figura 30-6. Reflejo tónico flexor del pie.

Respuesta de Moro. La respuesta de Moro puede observarse luego de una gran variedad de estímulos, incluyendo un golpe sobre la almohada del recién nacido, dejar caer la cabeza mientras el RN está suspendido en decúbito supino, o cuando está sentado con la cabeza sostenida, se inclina hacia atrás y, al llegar a unos 30° de la vertical, se suelta la cabeza y ésta cae hacia atrás (figura 30-7). La respuesta consiste en una abducción de los brazos con separación de los dedos, seguida no siempre de un movimiento de aproximación, remedando un abrazo; al mismo tiempo, hay una flexión de rodillas. La exploración debe hacerse siempre con el cuerpo en postura simétrica, con la cabeza centrada en línea media (Volpe, 2007).

Exploración en posición prona

Levantar la cabeza. Muy pocos niños dan esta respuesta positiva; la elevación suele hacerse en forma de sacudidas y dura poco tiempo (5 a 10 seg) (Volpe, 2007; Ruggia, 1989).

Arrastre. Esta respuesta consiste en un desplazamiento (30 cm/min) luego de la estimulación (presión) de la planta de los pies.

Exploración en posición vertical

Enderezamiento caudoapical. Apoyando los pies del niño sobre la mesa, éste presenta un enderezamiento progresivo que puede llegar a alcanzar la zona cervical, consiguiéndose lo que parece una bipedestación (Volpe, 2007; Ruggia, 1989).

Marcha primaria. Con el niño sostenido verticalmente, se hace que toque con la planta de los pies la superficie de la mesa y, al mismo tiempo, se le empuja de manera ligera hacia adelante para que inicie marcha de pocos pasos (figura 30-8; Volpe, 2007; Ruggia, 1989).



Figura 30-7. Reflejo de Moro.



Figura 30-8. Marcha primaria.

Otras respuestas

Reacción de ojos de muñeca. Al girar la cabeza hacia un lado, los ojos se desplazan hacia el lado opuesto.

Respuesta de fricción vertebral. Esta respuesta consiste en flexión de las extremidades inferiores, hiperextensión dorsolumbar con elevación de la pelvis, flexión de extremidades superiores y elevación de la cabeza y llanto intenso (en ocasiones hay relajación de esfínteres; se debe realizar con suavidad), luego de friccionar desde el cóccix hasta la región cervical (Volpe 2007, Ruggia 1989).

VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL PREMATURO

Los datos más útiles en la evaluación neurológica del prematuro son los que reflejan el desarrollo y tono muscular. Aparte de la observación general de la postura del niño, se pueden utilizar diversas maniobras. En la valoración del prematuro debe conocerse la edad gestacional y la maduración neurológica (Ballard, 1979). La exploración del cráneo y de los pares craneales es similar a la del recién nacido a término. Hay que tener en cuenta que el prematuro permanece mayor tiempo dormido, por lo cual la revisión debe realizarse en varias oportunidades; el llanto es débil y la postura por lo general es en "libro abierto". En prematuros menores de 30 semanas debe hacerse una exploración neurológica por lo menos cada dos

semanas hasta completar las 36 semanas de edad corregida (Campos Castelló, 1970; Behrman, 2007; Ballard, 1979).

Valoración del tono pasivo

Mano en ángulo recto. Se flexiona verticalmente la mano sobre el antebrazo, utilizando el pulgar y el índice, aplicando la fuerza necesaria para conseguir máxima flexión. Con esta maniobra, se mide el ángulo entre la eminencia hipotenar y la cara ventral del antebrazo (Dubowitz, 1998).

Flexión dorsal del pie. Para ello se aplica el pulgar sobre la planta y los otros dedos sobre la cara posterior de la pierna. Se mide el ángulo entre el dorso del pie y la cara anterior de la pierna (figura 30-9; Dubowitz, 1998).

Fuelle del brazo. En posición supina, se flexionan ambos antebrazos durante 5 seg, luego se extienden, tirándoles de las manos para luego soltarlos de golpe. Según el grado de retorno de la flexión primitiva se puede medir la respuesta (Dubowitz, 1998).

Ángulo poplíteo. En posición supina se flexiona la pierna del prematuro hasta que su rodilla haga contacto con el tórax. Luego, haciendo presión con el talón, se extiende la rodilla (figura 30-10; Dubowitz, 1998).

Maniobra talón-oreja. En posición supina, se coloca el pie del niño tan cerca de su cabeza como sea posible, sin forzarlo; se observa la proximidad en que queda el pie con respecto a la oreja (figura 30-11; Dubowitz, 1998).

Signo de la bufanda. Se "enrosca" el brazo del niño alrededor de su cuello, pasando por encima del hombro opuesto, levantando el codo; se observa la posición final de este último, según quede más allá de la línea axilar opuesta entre el codo mismo y la línea media, o entre ésta y la línea axilar homolateral (Campos Castelló, 1970).

Caída de la cabeza. Incorporando al niño como para sentarlo y tirándolo de las manos, se observa la posición de la cabeza con relación al tronco.



Figura 30-10. Ángulo poplíteo.

Suspensión ventral. Para esta maniobra debe colocarse al niño en posición prona. Se observa el grado de extensión del dorso y el grado de flexión de las cuatro extremidades (Campos Castelló, 1970).

Reflejo extensor contralateral. Al estimular con una aguja la planta del pie de la extremidad extendida, la otra se flexiona y después se extiende. La respuesta consiste en una flexión y abducción de la extremidad inferior con separación de los dedos en abanico.

Valoración del tono activo

Enderezamiento de miembros inferiores y tronco. Con apoyo plantar y sostenido, se observa el enderezamiento caudoapical.



Figura 30-9. Flexión dorsal del pie.



Figura 30-11. Maniobra Talón-Oreja.

Enderezamiento de la cabeza. En la evaluación del enderezamiento de la cabeza deben realizarse dos maniobras. Inicialmente, en posición sentada con la cabeza pendiente sobre el tórax, se toma al lactante por los hombros inclinándolo hacia atrás y llevándolo despacio al decúbito prono, observándose la reacción de los músculos extensores del cuello (Campos-Castelló, 1970). Luego, en posición supina, se lleva a posición sedente, tirando de sus manos o presionando sus hombros hacia adelante, observando el comportamiento de los flexores del cuello. A diferencia del recién nacido a término en quien el tono de flexores y extensores es igual, en el prematuro predominan los extensores (Dubowitz, 1998).

Por último, debe tenerse en cuenta que cuando el prematuro llega a la edad gestacional a término, presenta algunas características que lo diferencian del recién nacido a término; entre ellas se encuentran las siguientes: en la marcha primaria, el prematuro tiende a andar con la punta de los pies y sus movimientos son menos rítmicos y regulares, el tono muscular es menor, la flexión de la mano y la dorsiflexión del pie son menores, la extensión de las rodillas con la cadera es mayor, al igual que la actividad espontánea. Por último, en posición prona el prematuro patalea más y mantiene más erguida la cabeza, y tiene mayor actividad en posición supina (Campos-Castelló, 1970).

VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL LACTANTE

El desarrollo neurológico es un proceso de sucesión ordenado; las respuestas y reflejos se van desarrollando en forma cada vez más compleja y específica, tendiendo a incluir actividades voluntarias. Durante los primeros seis meses de vida se completa la fase de organización del desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y progresa la mielinización en sentido caudocefálico en la siguiente secuencia: médula espinal, tallo encefálico, cerebro medio, regiones subcorticales, y áreas corticales; este mecanismo es la base del desarrollo psicomotor (Behrman, 2007). El estudio neurológico permite determinar la evolución normal, principalmente al evaluar los reflejos y las reacciones reflejas. Se entiende como reflejo la reacción simple o predecible que resulta de una o dos fuentes de estimulación sensorial como la táctil y la vestibular, y reacciones reflejas que son aquellas más complejas que se desarrollan desde la infancia y continúan en la vida adulta. Suele producirse ante la integración de varios estímulos como táctil, propioceptivo, vestibular, visual o auditivo. En la valoración del lactante es indispensable el conocimiento de los parámetros del desarrollo psicomotor (Gessel, 1979; Rydz, 2005).

Maduración del sistema nervioso central

La maduración del SNC clínicamente se describe en tres fases: primitiva, transicional, y cortical.

Fase primitiva. En esta fase predominan los reflejos espinales y del tallo encefálico. A nivel espinal, se encuentran reflejos de movimientos involuntarios que coordinan patrones de flexoextensión en las extremidades, encontrándose reacciones positivas de estos reflejos en los dos primeros meses de vida. Si persisten pueden indicar trastorno de la maduración del SNC. Estos reflejos son: retirada flexora, y rechazo extensor y extensor cruzado (Espinosa, 1999). A nivel del tallo encefálico, los reflejos tienen como objeto efectuar cambios en la distribución del tono a través del cuerpo, en respuesta a cambios en la posición de la cabeza y del cuerpo en el espacio o de la cabeza en relación con el cuerpo. Reacciones positivas pueden observarse hasta los seis meses de edad. Los reflejos del nivel del tallo encefálico son el tónico-simétrico y el asimétrico de cuello, el tónico-laberíntico en posiciones supina y prona, las reacciones asociadas y la reacción de soporte (Espinosa, 1999).

Fase transicional. Durante este periodo predominan los reflejos del cerebro medio, los cuales son reacciones de enderezamiento que integran al cerebro medio sin incluir la corteza. Los reflejos del cerebro medio interactúan con otros reflejos para mantener una relación normal de la cabeza con el espacio y con otras partes de cuerpo, permitiendo al niño adoptar la posición cuadrúpeda. Entre los reflejos del cerebro medio más importantes se encuentran el enderezamiento del cuello (figura 30-12), el enderezamiento del cuerpo, el enderezamiento laberíntico actuando sobre el cuerpo, la reacción de anfibio y el enderezamiento óptico. Además de lo anterior, se observan reacciones de movimientos automáticos (Moro, Landau y de paracaídas) ocasionados por cambios en la posición de la cabeza con alteración de los conductos semicirculares, el laberinto y la propiocepción del cuello. En el cuadro 30-2 se presentan los resúmenes de los reflejos del lactante, con su etapa de inicio y de desaparición (Chávez, 2003).



Figura 30-12. Enderezamiento del cuello.

Fase cortical. En ésta predominan reacciones mediadas por la interacción entre la corteza cerebral, los núcleos de la base y el cerebelo, lo que permite al niño adoptar la posición bípeda y otras reacciones propias del ser humano como la posición sedente, la supina, la prona, la cuadrúpeda, así como ponerse de rodillas (figuras 30-13 y 30-14). Durante esta fase predominan dos tipos de reacciones: de estabilidad y de equilibrio. La reacción de estabilidad implica cambios constantes y mínimos en el tono de los músculos posturales con el fin de mantener la posición vertical. La reacción de equilibrio implica movimientos compensatorios hacia el centro de gravedad como respuesta a impresiones táctiles, vestibulares y propioceptivas (Espinosa, 1999; Chávez, 2003).

Además de lo antes descrito en la valoración neurológica, durante los dos primeros años de edad se deben determinar las características del cráneo como el perímetro, la presencia de fontanelas, el cierre anormal de suturas (sinostosis), y anomalías secundarias como dolicocefalia, braquicefalia, etc. (Chávez, 2003). Al revisar la cara se determina la presencia de ptosis palpebral y la limitación en la incursión de los ojos en el reflejo de "ojos de muñeca" (al mover la cabeza en determinada dirección, los ojos lo hacen en dirección contraria). La observación de los movimientos de la cara durante la sonrisa o el llanto proporciona información sobre la integridad del nervio facial (Chávez, 2003). Los reflejos de búsqueda, succión, deglución y nauseoso indican el funcionamiento de los pares craneales V, VII, IX, X y XII. En la lengua es importante observar atrofia o fasciculaciones que indican lesión de la motoneurona inferior o del XII par (Gessel, 1979).

Valoración motora

Un cambio fundamental en el desarrollo motor del lactante es la desaparición progresiva de la hipertonia fisiológica del recién nacido y su reemplazo por hipotonía, que se hace máxima hacia los 10 meses de vida. El tono muscular se puede evaluar a través de la observación de



Figura 30-13. Gateo cuadrúpedo.

la postura que adopta el niño en decúbito prono, supino, suspensión ventral y dorsal. También puede ser evaluado por el rango de movimientos que permiten las articulaciones, y por la palpación de la consistencia de las masas musculares (cuadro 30-3; Dona, 1996). La observación es la medida más efectiva para evaluar el desarrollo motriz. Se debe determinar sistemáticamente la simetría de los movimientos en las cuatro extremidades; la preferencia derecha o izquierda antes de los 24 meses de edad sugiere lesión del lado contralateral. Se debe evaluar el tono muscular considerando la resistencia de los músculos a los movimientos pasivos. Los movimientos espontáneos, particularmente contra la gravedad, aportan información sobre la fuerza muscular (Behrman, 2007). Hacia el mes 4 o 5, el niño presenta agarre voluntario con la pinza gruesa y, entre los meses 9 a 11, el niño es capaz de tomar un objeto con el pulgar y el índice (pinza fina) (Planche, 1997).

Cuadro 30-2. Reflejos del lactante

Reflejo	Edad de aparición	Edad de desaparición
Retirada flexora	Nacimiento	2 meses
Extensión cruzada	Nacimiento	2 meses
Reacción de marcha	Nacimiento	4 meses
Moro	Nacimiento	4 meses
Búsqueda	Nacimiento	3 a 4 meses
Prensión palmar	Nacimiento	4 meses
Prensión plantar	Nacimiento	9 a 11 meses
Reacción positiva de soporte	Nacimiento	4 a 6 meses
Tónico del cuello	Nacimiento a 2 meses	5 a 6 meses
Defensas laterales	4 meses	Persiste
Paracaídas	9 meses	Persiste
Landau	4 a 6 meses	30 meses



Figura 30-14. Bipedestación.

Evaluación del lenguaje

El desarrollo de la comprensión y expresión del lenguaje del lactante presenta varias etapas; se inicia con una etapa prelingüística, la cual comienza en el cuarto mes con el inicio del balbuceo y termina a los nueve meses con la discriminación de fonemas (Planche, 1997). Entre los 9 y 18 meses se identifica el primer periodo del lenguaje con la aparición de las sílabas y de nominaciones específicas y palabras. En esta época del desarrollo se inicia el lenguaje gestual y de señas, importante para la comunicación e interacción social. En el periodo comprendido entre los 18 y 24 meses se inicia la utilización de frases sencillas de dos y tres palabras, y la aparición del diálogo. El entorno familiar y el medio tienen una gran influencia en el desarrollo del lenguaje. En los cuadros 30-3 y 30-4 se resumen las características más importantes de los periodos de aparición del lenguaje y los hitos del desarrollo psicomotor (Quiroz, 1981; Carey, 1982).

VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL NIÑO EN EDAD PREESCOLAR Y ESCOLAR

En la valoración del niño en edad preescolar es importante observar las variables del neurodesarrollo, del desarro-

Cuadro 30-3. Hitos del desarrollo psicomotor

Recién nacido	Tono muscular y postura flexora, reflejos arcaicos presentes y simétricos, levanta la mejilla en posición prona
1 mes	Fija la mirada en el examinador y sigue a 90 grados, alerta al sonido, se sobresalta, vocaliza en suspensión ventral y mantiene cabeza a nivel del tronco
2 meses	Sonríe en respuesta al examinador, vocaliza, levanta cabeza por varios segundos en posición prona, mantiene manos empuñadas gran parte del tiempo, se sobresalta con sonidos fuertes
3 meses	Abre sus manos y las observa con atención, mantiene levantada la cabeza en posición prona, sigue objetos en planos vertical y horizontal, observa los rostros, afirma por segundos un objeto puesto en su mano, incorpora sonido de consonante "G" (agú)
4 meses	Se ríe fuerte a carcajadas, mantiene la cabeza firme al mantenerlo sentado, alcanza un objeto, lo coge con la palma y lo lleva a la boca, gira la cabeza en busca del sonido, sonríe espontáneamente
5 a 6 meses	En posición supina levanta la cabeza e intenta sentarse en prono, levanta cabeza y tronco y se gira a supino, manotea objetos, los agarra y transfiere de una mano a la otra, balbucea y localiza el origen del sonido, se sienta con apoyo y mantiene el tronco firme
7 a 8 meses	Se mantiene sentado solo, apoyando sus manos adelante (trípode), apoya su peso en los pies y fleja sus piernas con energía, golpea fuertemente objetos contra la mesa, los lleva a la boca, se gira de supino a prono e intenta gatear, dice disílabos (da-da, ba-ba), estira los brazos para ser tomado
9 a 10 meses	Se sienta solo por largo rato, sin apoyo, se pone de pie afirmeado de muebles, hace adiós con la mano, aplaude como con los dedos, desconoce a extraños, dice "papá" o "mamá", busca el objeto caído (permanencia del objeto)
11 a 12 meses	Camina con poco apoyo, usa pinza fina índice-pulgar, dice 3 a 4 palabras con significado, gatea bien, ayuda al vestirse, comprende órdenes simples
13 a 15 meses	Camina sin apoyo, se agacha en cuclillas, dice varias palabras (mucho jergonza), hace rayas con un lápiz, apunta con el índice para pedir lo que necesita
18 meses	Sube las escaleras gateando con ayuda, se sube a una silla, ayuda a desvestirse, comienza a comer solo, hace torre de 4 cubos, tira una pelota, apunta a 3 partes de su cuerpo, pide cosas por el nombre, dice varias palabras en forma incorrecta
24 meses	Sube y baja escaleras de pie solo (ambos pies en un peldaño), corre e intenta saltar con los dos pies juntos, se comunica diciendo 2 o 3 palabras formando frases simples, hace torre de 6 cubos, pateo una pelota, dice su nombre

llo psicomotor, del lenguaje psicosocial y de autoayudas (Behrman, 2007; Gessel, 1979). La historia clínica es importante y hay que tener en cuenta, de manera espe-

Cuadro 30-4. Desarrollo del lenguaje

Periodo	Conducta práctica	Conducta semántica	Conducta fonológica
Prelingüístico (0 a 9 m). Emite sonidos a estímulos visuales y auditivos	Actos prelocutorios como llanto, succión, dirigir la mirada, risa, agarre	Dar, mostrar, señalar	4 meses: balbuceo 6 meses: laleo 9 meses: nuevas comunicaciones fonológicas y discriminación de fonemas
Periodo I (9 a 18 m)	Una sola palabra. Posee semántica y fonología, pero no vocabulario Funciones en orden del desarrollo: Instrumental Regulatorio Interacción Personal Informativa Requerimiento Llamado Saludos cordiales Protesta Repetir	Las primeras categorías del vocabulario son nominativas (balón) Nominaciones específicas (mami) Acción (correr) Vocabulario: 50 palabras	Primeras sílabas Consonantes labiales: p, b, n, m, k Vocales: a, u, i
Periodo II (18 a 24 m)	Mayores: Permanencia: saber que las cosas existen aunque no estén el campo visual Causalidad: relación causa- efecto Forma hipótesis Vocabulario: 200 palabras. Usa combinaciones de palabras	Aprender a desempeñarse en un diálogo Desarrolla: Práctica interpersonal: satisfacer deseos propios y controlar sus relaciones con otros. Textual: codifica significado de palabras (ideacional)	Produce expresiones de los problemas: Agente-acción (mami-empuja) Agente-objeto (mami-medias) Acción-objeto (empuja-carro) Locativo (allá-balón) Nominativo (ese libro) Posesivo (mami-suéter)

cial, los antecedentes del niño (perinatales, familiares, de desarrollo psicomotor, patológicos y ambientales), los hallazgos en el estudio neurológico, y las características de las funciones cognitivas. En estos niños se deben evaluar las siguientes áreas: abstracción, lateralidad, identificación de la figura corporal, atención, lectura, escritura, memoria auditiva, memoria visual, gnosia digital e identificación de colores.

Abstracción

La abstracción y el razonamiento lógico generalmente se evalúan en conjunto por medio de pruebas de figuras que el niño debe ordenar por formas, uso, color y tamaño. Además, debe pedirse al niño que encuentre semejanzas y diferencias entre una serie de objetos, que interprete refranes, y que explique lo que se puede hacer en situaciones de la vida diaria. Al respecto, debe tenerse en mente que es importante considerar la edad al momento de establecer las correlaciones necesarias (Espinosa, 1999).

Lateralidad

El estudio de la lateralidad comienza con la observación de preferencias en el brazo, el ojo, y la pierna, seguida por un interrogatorio directo sobre la lateralidad del paciente. Para valorar la lateralidad cruzada, se solicita al niño que

señale alguna parte del hemicuerpo del lado contrario a la mano empleada, y se realizan preguntas, calificándose la lateralidad como normal o anormal. Esta prueba debe practicarse en niños mayores de 6 años. Para la evaluación de la lateralidad en espejo, se coloca al niño enfrente del examinador y se le pide que conteste algunas preguntas tales como *¿cuál es mi mano derecha? ¿cuál es mi mano izquierda?*, y *con tu mano derecha toca mi oreja izquierda*. Esta prueba debe efectuarse en niños mayores de 8 años.

Identificación de la figura corporal

Se le solicita al niño que señale algunas partes de su cuerpo y dibuje una figura humana, observándose proporciones, destrezas y detalles. De acuerdo a la edad, se evalúa la composición de la figura y las diferencias del sexo. En niños de 4 años la figura es alargada, hay diferenciación de las partes del cuerpo, y la cara tiene algunos rasgos faciales, con orejas y cabello. La longitud de la figura suele ser de dos y medio veces del ancho. En niños de 5 años, la cara tiene nariz, ojos, boca y cabello, el tronco está definido, y los brazos tienen manos y dedos. Se señalan los botones (muchas veces antes que el vestido), los zapatos y el sombrero. En ocasiones, la figura presenta movimiento que indica una relación espacial adecuada. A los 6 o 7 años, en la figura aparece el perfil, se reflejan

las diferencias entre varones y mujeres, y su dimensión es cuatro veces más largo que el ancho. A los 8 o 9 años, la figura tiene detalles específicos tales como las manos, los dedos y características especiales del vestido de acuerdo al sexo (Espinosa, 1999).

Atención

Aunque la atención se evalúa a lo largo de la exploración, su análisis se puede complementar con algunos ejercicios. Por ejemplo, se coloca una serie de objetos delante del paciente y se le solicita que los observe; luego se le hace cerrar los ojos, se cambia un objeto de su posición inicial, y el niño debe identificar cuál se cambió de posición; después, se da una serie de órdenes sencillas, inicialmente una y luego varias, por ejemplo: *abre la puerta, saca un lápiz y/o cuaderno y pinta una casa* (Espinosa, 1999).

Lectura

Según la edad y el nivel académico, debe pedírsele al niño que lea; en niños pequeños, se les muestran letras y sílabas (Glascoe, 1991).

Escritura

Debe solicitársele al niño que tome un dictado o una serie de palabras (Glascoe, 1991).

Memoria auditiva

Para la evaluación de la memoria auditiva se pide al niño que después de oír una serie de números y palabras, las repita correctamente; además, debe contársele una historia corta luego de lo cual se le pedirá que la repita.

Memoria visual

Se señala una serie de objetos y se solicita que mencione los objetos que vio; puede también enseñársele una figura y pedirle que la dibuje posteriormente.

Gnosis digital

El niño debe mencionar el nombre de cada uno de los dedos de la mano (para niños mayores de 6 años).

Identificación de colores

Al niño se le señala una serie de objetos para identificar el color y se le solicita que seleccione determinados colores.

EXPLORACIÓN DE LOS PARES CRANEALES

La evaluación de los pares craneales se incluye dentro de la exploración neurológica y se realiza de igual forma que en el adulto.

EXPLORACIÓN MOTORA

Tono muscular. Se explora efectuando flexión y extensión rápida y lenta de los miembros superiores e inferiores.

Fuerza muscular. Se clasifica del 0 al 5, donde: 0, indica que no hay movimientos del músculo; 1, se observan vestigios de contracción muscular, insuficiente para mover la articulación; 2, movimiento en un plano; 3, fuerza suficiente para mover la articulación en contra de la gravedad; 4, fuerza considerable sin llegar a lo normal, y 5, fuerza normal.

Reflejos músculo tendinosos. Se clasifican del 0 al 5, donde: 0, ausentes; 1, disminuidos; 2, normales; 3, aumentados, y 4, clono. Además, debe buscarse la presencia de reflejos patológicos como el de Babinski y sus sucedáneos.

Signos de disfunción neurológica o de déficit de integración

Las siguientes pruebas pueden evaluar más de un parámetro, tales como motricidades gruesa y fina, coordinación, equilibrio y planeación motor (Espinosa, 1999).

Motricidad gruesa. Para el análisis de la motricidad gruesa se deben valorar el arrastre, el gateo, la marcha, la carrera, los saltos, los movimientos simultáneos, la organización lateroespacial y planeación motora.

Arrastre. Es un patrón de desplazamiento. En posición cuadrúpeda, se solicita al niño que se desplace en movimientos reptantes (desplazamiento con ayuda de miembros superiores e inferiores sin despegar el tronco del suelo). Debe observarse la coordinación y alternancia de las extremidades.

Gateo. En posición de decúbito ventral se solicita al niño que se desplace apoyado sobre sus rodillas y las palmas de sus manos. El gateo debe realizarse con las cuatro extremidades de manera simétrica y alternante.

Marcha. Ayuda a evaluar el control motor. Se debe observar la marcha en diferentes lugares (amplios, pequeños y con obstáculos, al igual que la marcha en puntas y en talones). Para evaluar la marcha en puntas, se pide al niño que camine con las puntas de los pies y se registran movimientos asociados de piramidalismo y sinquinesias, que pueden presentarse en la cabeza, en el cuerpo y en los brazos, los cuales normalmente no se observan en la marcha ordinaria en niños de más de cinco años. Para el estudio de la marcha en talones, se solicita al niño que camine y regrese caminando sobre sus talones a lo largo de una distancia de 20 pasos. Deben registrarse los movimientos asociados. En la prueba de FOG, el niño debe caminar con las partes externa e interna de los pies, mientras el examinador observa si esta maniobra desencadena movimientos asociados.

Carrera. El estudio de la carrera demuestra la coordinación motora general pudiéndose observar dificultades en los giros y cambios de velocidad.

Salto. El análisis de los saltos valora motricidad, coordinación y equilibrio. Se debe realizar con uno y ambos pies (Espinosa, 1999; Dona, 1996).

Motricidad fina. El estudio de la motricidad fina evalúa las destrezas y habilidades manuales. La evaluación de esta forma de motricidad se realiza con múltiples maniobras, incluyendo la capacidad para abotonarse, la gnosis digital, la oposición, la secuencia de dedos, la imi-

tación de trazos geométricos, la capacidad para colorear, las características de la figura corporal y la destreza para escribir (Dona, 1996).

Diadococinecia y movimientos asociados. La diadococinecia consiste en la pronación y supinación rápida de la mano o antebrazo. Para esta prueba se debe enseñar el movimiento al niño a quien se le indica que, con un brazo relajado a su lado y el otro flexionado en un ángulo de más de 90 grados, haga con la mano movimientos de supinación y pronación. Deben buscarse movimientos asociados en el brazo opuesto (Gessel, 1979). Al respecto debe tenerse en cuenta que los movimientos asociados consisten en movimientos en espejo.

Oposición digital. Esta prueba se realiza a partir de los seis años. El examinador indica al niño los movimientos que debe ejecutar, comenzando con el índice y continuando con el pulgar de la misma mano, en la siguiente secuencia: dedo número 2, 3, 4, 5, 3, 2, 4, 5 y así sucesivamente. Durante esta prueba se evalúa uniformidad de movimiento, transmisión de dedo a dedo y presencia de movimientos en espejo (Behrman, 2007).

Movimientos en bloque. Se considera movimientos en bloque a la incapacidad de delimitar movimientos de una sola sección corporal.

Prueba de seguir un dedo. Es adecuada para niños mayores de seis años. La mano del examinador describe un modelo en diversas direcciones verticales y horizontales, con algunos ángulos de 90 grados; se examina en ambas manos. Se presta atención a la uniformidad del movimiento y a los cambios en la dirección del mismo (Gessel, 1979).

Pruebas de organización visuoespacial o imitación de posturas motoras. Se debe observar la habilidad para imitar posiciones adoptadas por el examinador y la facilidad del niño para copiar de acuerdo a la direccionalidad y lateralidad de estos movimientos. El planeamiento motor es la habilidad de ejecutar un acto motor habitual y no habitual. La evaluación de los movimientos simultáneos analiza la capacidad de realizar movimientos coordinados sincronizados con movimientos superiores e inferiores. Por último, el conocimiento corporal es el que tiene el niño de su cuerpo y lateralidad imitando gestos y posiciones en espejo (Espinosa, 1999).

Coordinación y equilibrio vestibular. La coordinación y el equilibrio vestibular se estudian por medio de diferentes maniobras, incluyendo la prueba dedo-nariz, la prueba talón-rodilla, el salto con un pie, la marcha en tándem, la prueba de Romberg, el manejo de altura, y el polígono de sustentación. La prueba dedo-nariz es adecuada para niños mayores de cuatro años, a quienes se les indica que ejecuten movimientos con el dedo índice entre la punta de su nariz y el dedo del examinador. En niños mayores de cinco años se ejecuta con los ojos abiertos y cerrados. Mediante esta prueba se evalúa la uniformidad de los movimientos y la presencia de temblor intencional. La prueba talón-rodilla se realiza en niños mayores de seis años. Se indica al niño que se acueste y se le señala que coloque su talón sobre su rodilla del miembro opuesto, pidiéndole que mueva su talón a lo largo de la pierna. Para el estudio del salto con un pie

en niños mayores de 3½ años, el sujeto debe saltar con un pie, iniciando con el miembro de su preferencia. El examinador debe registrar las asimetrías existentes en mayores. El examen de la marcha en tándem debe hacerse con los ojos abiertos y cerrados en niños de más de siete años; a los niños menores, se les pide que caminen en línea recta. No deben presentarse desviaciones o movimientos asociados de boca, cara y manos. En la prueba de Romberg, el niño debe mantener el equilibrio con los ojos cerrados durante 10 a 15 segundos. No se deben registrar movimientos del cuerpo, brazos, piernas y pies. El manejo de altura es la capacidad de mantener el equilibrio encontrándose a una distancia sobre el piso. Se evalúa la seguridad para realizar el ejercicio. Finalmente, debe evaluarse la amplitud del polígono para realizar la marcha (polígono de sustentación; Espinosa, 1999; Dona, 1996).

Postura. Es la actividad refleja del cuerpo con respecto al espacio. Se evalúa a lo largo del examen, observando la posición que el niño adopta en cada situación, sentado, acostado, de pie y al escribir (varía con la edad).

Marcha. Se observa el tamaño de los pasos, el balanceo asociado de los brazos, y la capacidad de detenerse o de iniciar la marcha a una orden dada.

Sensibilidad. El estudio de la sensibilidad es igual que en el adulto (Espinosa, 1999).

Comportamiento. Se debe anotar la cooperación que presenta el niño durante el examen; estas respuestas son muy variadas, incluso en presencia o ausencia de los padres; se debe registrar atención, hiperactividad, irritabilidad, e inseguridad o reacciones catastróficas (Carey, 1982).

EPILEPSIAS BENIGNAS DE LA INFANCIA

Los trastornos convulsivos representan uno de los problemas más frecuentes de consulta pediátrica. En EUA, cerca de 150 000 niños y adolescentes necesitan atención médica para evaluar la presencia de una primera convulsión. La incidencia de las crisis provocadas y no provocadas es alta a partir del segundo año hasta los cinco años de edad. En Estados Unidos, la tasa de incidencia anual desde el nacimiento hasta los 20 años de edad es de 0.56 por 1 000; el riesgo acumulativo de epilepsia durante los dos primeros decenios de la vida es del 1% (Berg, 1994; Gobbi, 2003). La prevalencia de epilepsia en la población pediátrica es de 4 a 6 casos por 1 000.

Definición

El término "crisis benignas" se acuñó hace dos decenios, cuando se intentó reconocer un síndrome clínico de "crisis benignas del desarrollo", el cual hace referencia a ciertas epilepsias que aparecen como manifestación de un trastorno benigno del neurodesarrollo que disminuye el umbral del sistema nervioso central (SNC) para generar convulsiones. Estas últimas se superan una vez sobrepasada la etapa de inmadurez (Chahine, 2006; Freeman, 1987). La descripción posterior de un número cada vez

mayor de estas entidades llevó aceptar el concepto original de un síndrome clínico que cursa con crisis epilépticas fácilmente tratables o que no requieren tratamiento, y que remiten sin dejar secuelas de tipo neurológico (Engel, 2001). En menores de 20 años de edad, la incidencia anual es de 0.5 a 0.7 por 1 000 y la prevalencia de 4 por 1 000 (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Hirtz, 2002). Entre las características más comunes de las epilepsias benignas de la infancia se encuentran un componente genético demostrable hasta en 30% de pacientes, una edad determinada de aparición, la ausencia de enfermedad neurológica previa con neurodesarrollo normal, una exploración neurológica y estudios neurorradiográficos normales, algunos datos típicos en el electroencefalograma (EEG), buena respuesta al tratamiento y un buen pronóstico (Espinosa, 1999).

Poder determinar una epilepsia como benigna es importante para el paciente, ya que permitirá predecir un buen pronóstico, orientar el tipo y duración del tratamiento, y mejorar la calidad de vida del individuo. No obstante, la información de un número cada vez mayor de pacientes que no presentan un curso tan "benigno" ha hecho que algunos autores contradigan este concepto (Echenne, 2001). Según esto, cierto número de personas con epilepsia benigna no tendrá un curso tan benigno, y su enfermedad podría no remitir con el tratamiento, presentar crisis recurrentes, o quedar con secuelas neurológicas o cognitivas permanentes (Chahine, 2006; Espinosa, 1999). Entre los factores que se han propuesto para explicar esta progresión hacia formas "no benignas" se encuentra la coexistencia de dos enfermedades como la epilepsia rolándica y la epilepsia del lóbulo temporal (Gobbi, 2003; Hirtz, 2002), la identificación de pacientes que a pesar de iniciar con una enfermedad "leve" progresan hacia una forma de epilepsia más grave (Chouriri, 2001), el hecho que algunos casos de epilepsia bien definida como benigna evolucionan hacia formas "no tan benignas" (Tassinari, 1992), y la selección inapropiada de fármacos, lo cual puede llevar a la exacerbación de las crisis e incluso a su progresión hasta formas refractarias.

Aunque se han realizado algunos esfuerzos tendientes a clasificar las "epilepsias benignas" que no siguen un curso favorable, estos estudios no han definido sus características más probables (Hirtz, 2002). Las epilepsias que no cumplen con los criterios mencionados para las epilepsias benignas, no deben denominarse como tales; pero a su vez resultaría un error tratar de enmarcarlas en otro tipo de síndrome epiléptico. De hecho, algunos autores han propuesto que estas formas deberían considerarse "variantes atípicas" de las epilepsias mencionadas (Tassinari, 1992). Al respecto, hay descripciones de pacientes que, teniendo hallazgos anormales en la exploración física o en los estudios neurorradiológicos, pueden llegar a cursar con epilepsias que se manifiestan y evolucionan igual que las benignas. En estos casos, el seguimiento a largo plazo puede demostrar que tal síndrome epiléptico podría agruparse dentro de las formas benignas de la enfermedad (Tassinari, 1992). La falta de uniformidad en los conceptos mencionados hace que, en la práctica, el clínico intente agrupar los criterios clínicos y paraclínicos ne-

cesarios a fin de clasificar una epilepsia como benigna, para posteriormente utilizar la evolución del padecimiento como una herramienta para determinar si un síndrome epiléptico es benigno o no. La figura 30-15 presenta un esquema de diagnóstico que permite caracterizar estas epilepsias.

Las epilepsias benignas se presentan en niños sanos, con desarrollo psicomotor y valoración neurológica normales, y antecedente familiar de epilepsia en un 30% de parientes. La edad de inicio se encuentra entre los 5 días y los 15 años de edad. Algunas de estas epilepsias ceden de manera espontánea en la adolescencia (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Hirtz, 2001). El diagnóstico se realiza con base en los antecedentes personal y familiar, y con la documentación de una exploración neurológica normal. El estudio diagnóstico de elección es el electroencefalograma (EEG; Hirtz, 2001). El pronóstico para la mayoría es bueno (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Hirtz, 2001).

Clasificación

De acuerdo a la edad de presentación, las epilepsias benignas pueden ser neonatales (neonatal benigna familiar y neonatal del quinto día), del lactante (epilepsia mioclónica benigna del lactante), y del niño en edad preescolar y escolar (ausencias infantiles, ausencias juveniles, epilepsia occipital, epilepsia centrot temporal [rolándica], epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia tónico-clónica del despertar y epilepsia psicomotora). Las formas más frecuentes de estas epilepsias son la rolándica (24%), la epilepsia mioclónica juvenil (10%), y las ausencias infantiles y juveniles (8%; Berg, 1994; Hirtz, 2001; Dulac, 1995; Pellai, 2006).

Según la edad de presentación y la semiología de las crisis, estas epilepsias pueden catalogarse como: a) neonatal, del lactante y del niño mayor; b) focales (o parciales) y generalizadas. En la práctica, esta distinción resulta difícil de seguir debido a que, aun pudiendo el examinador decidir *a priori* que está ante un tipo u otro de enfermedad y a que las ayudas neurofisiológicas ofrezcan una orientación adicional, en ocasiones estos dos criterios unidos no son suficientes para diferenciar un trastorno epiléptico como generalizado, parcial o de generalización secundaria (Echenne, 2006; Hirtz, 2002). Esto es cierto cuando la clínica y el EEG no coinciden en la apreciación del tipo de fenomenología de crisis que está presentando el paciente, en cuyo caso se estaría ante dos posibilidades: 1) los signos clínicos están a favor de crisis focales, pero el EEG demuestra descargas generalizadas, o 2) la epilepsia es generalizada, pero el EEG es normal o muestra descargas focales.

Acerca de la edad de presentación de las epilepsias benignas, a pesar que característicamente aquella ha sido reconocida como uno de los criterios de inclusión para estos tipos de enfermedad, puede haber variabilidad en el diagnóstico de sus subtipos, especialmente en los raros casos en que éstos aparecen en los rangos extremos de las edades de presentación (Hirsch, 2000). Ejemplos de ello incluyen la epilepsia rolándica, la cual aparece a partir de los 4 a 9 años, excepcionalmente en menores de 2 años,

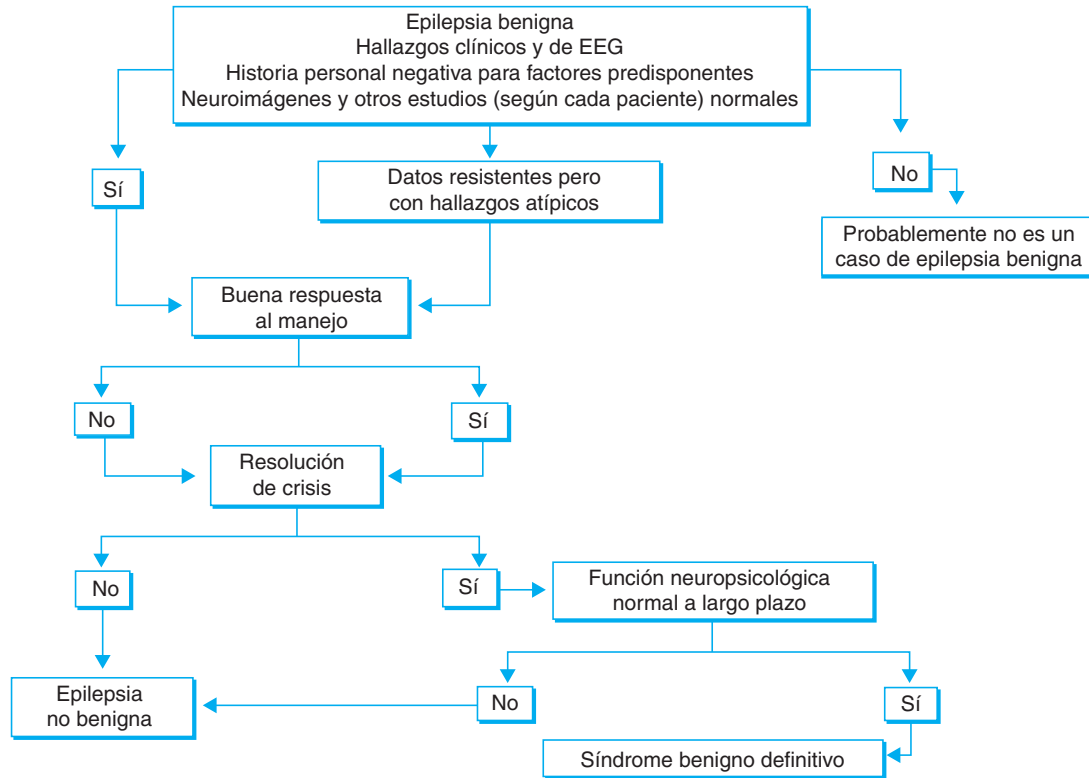


Figura 30-15. Algoritmo para la caracterización de los síndromes convulsivos benignos.

y la epilepsia del lactante con crisis parciales complejas, la cual aunque en 85% de los casos aparece y remite en la edad de lactante, en un número menor continúa hasta la infancia (Okumura, 1996). Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, y tras un análisis clínico cuidadoso, el paciente con una epilepsia benigna de la infancia debe clasificarse, según las posibilidades enunciadas y sus diferentes combinaciones, en alguno de los siguientes grupos principales: epilepsias benignas focales del lactante, epilepsias benignas focales del niño mayor, y epilepsias benignas generalizadas.

Epilepsias benignas focales del lactante

El cuadro 30-5 resume las epilepsias benignas focales del lactante.

Convulsiones infantiles benignas familiares. Reconocidas como epilepsias parciales benignas, ocurren en formas familiar, son esporádicas y se incluyen dentro de las epilepsias focales familiares autosómicas dominantes según la clasificación de la ILAE (Engel, 2001). Su pre-

valencia se desconoce, es una entidad rara de presentación y es más frecuente en niñas (Vigebano, 1992). Los síntomas inician entre los 3 y 12 meses, siendo comunes las crisis focales (detención de actividad, desviación alternante cefálica y de la mirada, hipertonia generalizada y movimientos unilaterales o bilaterales de extremidades), y aparecen en salvas para luego generalizarse en 5 a 10 episodios/día con pocos minutos de duración. El EEG interictal es normal, o con ocasionales puntas occipitoparietales que desaparecen al controlarse las crisis. El EEG ictal demuestra un patrón "de reclutamiento" de inicio en las regiones descritas con posterior generalización. En las formas esporádicas de este subtipo de crisis, el inicio es en el área temporal (Lispe, 2001). La heterogeneidad genética es evidenciada por la demostración de ligandos en los cromosomas 19q y 2q24 (Malacanne, 2001). El tratamiento se reserva para las formas esporádicas o no claramente familiares, y las que se presentan en salvas. Con la administración de carbamazepina y ácido valproico se ha demostrado una remisión rápida (menor de 48 h) sin evidencia de recaídas luego de 1 a 2 años de tratamiento. Es importante tener en cuenta que estas crisis no derivan en otras epilepsias o en secuelas neurocognitivas (Vigebano, 1992).

Dentro del grupo de epilepsias focales familiares autosómicas dominantes cabe mencionar dos subtipos que por sus características clínicas únicas son reconocibles: las convulsiones familiares infantiles con coreoatetosis y las convulsiones familiares benignas infantiles/migraña

Cuadro 30-5. Epilepsias benignas focales del lactante

Convulsiones infantiles benignas familiares
Epilepsia focal benigna de la infancia (no familiar) con crisis parciales complejas o con crisis secundariamente generalizadas
Convulsiones infantiles benignas asociadas a gastroenteritis leve
Epilepsia parcial benigna infantil con puntas en línea media durante el sueño

hemipléjica familiar. Como sus nombres lo indican, son entidades en las que, para establecer un diagnóstico preciso, se debe encontrar un grupo familiar afectado bien sea por crisis benignas durante la lactancia, o paroxismos de coreoatetosis espontánea o inducida por el movimiento (Okumura, 1996), así como episodios familiares definidos de migraña hemipléjica. En estos casos se ha demostrado un origen genético por la evidencia de mutaciones en el cromosoma 16p12-q12 (Malacanne, 2001).

Epilepsia focal benigna de la infancia (no familiar). Incluidas dentro de las epilepsias focales idiopáticas según la clasificación de la ILAE (Engel, 2001), su prevalencia es poco conocida, estimándose en su descripción inicial que corresponde al 22% de las epilepsias en menores de dos años de edad (Okumura, 1996). Los síntomas inician antes del año de edad, con una media de 9.5 meses; se presentan con detención de la actividad, fijación de la mirada, cianosis facial y pérdida de conciencia, que se entremezclan con algunos movimientos convulsivos. Pueden aparecer en salvas frecuentes con duración de unos minutos, se han descrito casos con 3 a 5 crisis/año (Capotilla, 2001).

Las epilepsias benignas no familiares característicamente se han dividido en dos tipos: epilepsia focal benigna con crisis parciales complejas, y crisis generalizadas secundarias. La distinción entre éstas puede ser difícil, siendo el dato determinante en las últimas la presencia de generalización secundaria (Watanabe, 1993). El EEG interictal es normal y el EEG ictal demuestra actividad paroxística que con frecuencia sigue un patrón que se hace más lento y de modo simultáneo aumenta en amplitud, sin guardar localización específica excepto en la generalización secundaria, cuyo origen se ubica en regiones centrales (figura 30-16). Debe recordarse que este patrón puede inducir a confusión con la epilepsia rolándica. En estos casos, la edad de presentación de las crisis puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades (Watanabe, 1993).

Los estudios genéticos son escasos, indicando que el antecedente familiar es frecuente en el paciente con el tipo que cursa con crisis parciales complejas, mientras que en el niño con el tipo de generalización secundaria no (Capotilla, 2001). El uso de carbamazepina y fenobarbital ha demostrado ser útil para su control. Sin embargo, informes de remisión espontánea a la edad de 2 a 3 años, sin presentar en el seguimiento nuevas crisis o secuelas neurocognitivas, han planteado la posibilidad que en estas epilepsias no sea necesario instaurar tratamiento (Hirtz, 2002; Watanabe, 1993, Wirrel, 1998).

Convulsiones infantiles benignas asociadas a gastroenteritis. Se definen como crisis afebriles que suceden durante el curso de una enfermedad diarreica aguda y en las que se descartaron otras causas de las crisis (deshidratación o desequilibrio hidroelectrolítico). Según las descripciones de la enfermedad, aparecen en 3% de casos de gastroenteritis, con más frecuencia asociadas a infección por rotavirus (Okumura, 1996). Los síntomas inician en niños sanos, entre los 4 meses y 3 años de edad, y ocurren durante los primeros 5 días de la enfermedad diarreica. Las crisis son heterogéneas en su presentación, y de menos de 5 min de duración. El EEG interictal es normal y el EEG ictal demuestra patrón focal de localización variable y sin relación con el modo de presentación clínica (Okumura, 1996). No existen antecedentes familiares de la enfermedad. El tratamiento se reserva para el paciente con el cuadro agudo, teniendo buena respuesta al uso de diazepam que debe discontinuarse una vez remite el episodio diarreico. No se ha demostrado aparición de epilepsias posteriores o de otras secuelas.

Epilepsia focal infantil con puntas en línea media durante el sueño. Descrita en 1988, esta variante aparece en el rango de 1 a 2.5 años de edad (Capotilla, 2001). Sus síntomas incluyen combinación de detención de actividad, fijación de la mirada, cianosis facial y pérdida de conciencia asociada a movimientos tónicos de extremidades superiores de breve duración y remisión a los 3 a

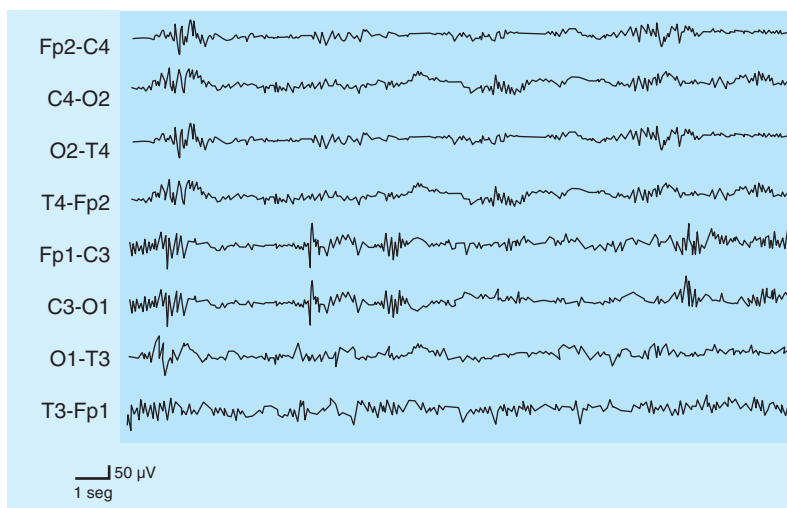


Figura 30-16. Electroencefalograma interictal en un paciente con epilepsia focal benigna no familiar.

4 años de edad. El EEG en vigilia es normal, y el EEG de sueño demuestra puntas bifásicas seguidas de ondas de mediana a gran amplitud que aparecen en el estadio I de sueño, se hacen más frecuentes en estadio II y remiten conforme el sueño se hace más profundo. Debido a la baja frecuencia de crisis, y a la remisión espontánea y sin secuelas, no se recomienda tratamiento farmacológico para el paciente con esta forma de epilepsia (Okumura, 1996; Wirrel 1998).

Epilepsias benignas focales del niño mayor

En el cuadro 30-6 se presenta la clasificación de este tipo de epilepsia.

Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica). Se define como un síndrome electroclínico caracterizado por crisis parciales sensitivo-motoras en un niño sano. Conocidas como rolándicas, éstas son las epilepsias benignas descritas con más antigüedad y de presentación más frecuente (Berg, 1994). Representan 24% de los pacientes menores de 15 años con epilepsia, y su incidencia anual se encuentra en el rango de 7 a 15 por 100 000 personas menores de 15 años. Son más comunes en varones (60%). Existe antecedente familiar en 30% de los casos; la edad de inicio se encuentra entre los 3 y 10 años con una presentación máxima a los 9 años. El desarrollo psicomotor y la exploración neurológica son normales (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Dulac, 1995; Pellai, 2006).

Los síntomas predominan al inicio del sueño nocturno o al despertar, siendo frecuentes las crisis somatosensoriales con parestesias, rigidez bucofacial y sensación de atoramiento que pueden ser aisladas (12%) o acompañadas por otros síntomas (dolor abdominal y parestesias de extremidades). En 34% de los pacientes se siguen de crisis tónicas o tónico-clónicas generalizadas o focales, y anartria. Hasta 54% de las crisis generalizadas que aparecen en esta epilepsia no son precedidas por una crisis focal (Pellai, 2006; Wirrell, 1998; Deona, 2006; Kaleyas, 2006; Neubauer, 1998).

Las crisis "típicas" en esta epilepsia pueden clasificarse en tres tipos principales (Oguni, 2001; Burgeois, 2000; Neubauer, 1998): a) crisis hemifaciales con anartria y sialorrea, y con preservación del nivel de conciencia; b) crisis hemifaciales con anartria y sialorrea, con alteración del estado de conciencia, y a menudo con sonidos guturales y gruñidos durante las crisis, y c) crisis con generalización tónico-clónica generalizada secundaria.

La duración de las crisis es de segundos a pocos minutos, en algunos pacientes son únicas (13%) y en otros se presentan dos a cinco episodios en total (62%). Lo anterior, sumado a la aparición nocturna de las crisis, ha resultado en un subregistro de esta epilepsia. No obstante, debe tenerse en cuenta que hasta 20% de los afectados con las formas típicas de esta enfermedad pueden tener recurrencias diarias de las crisis, siendo la edad temprana de inicio de las crisis un factor predictivo. En casi 50% de los casos se encuentran formas atípicas de esta epilepsia con mucha frecuencia asociados con un inicio temprano de las crisis, retardo psicomotor y presentación diurna de las crisis (Vadlamundi, 2006). Los síntomas incluyen

Cuadro 30-6. Epilepsias benignas focales del niño mayor

Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales

mioclonías en miembros inferiores, posturas tónicas del tronco, ceguera ictal, dolor epigástrico, parálisis de Todd y estado de mal epiléptico. Aunque se ha sugerido un patrón hereditario autosómico dominante, en la actualidad se piensa que el mecanismo hereditario de esta enfermedad es complejo y multifactorial (Vadlamundi, 2006). Al respecto, el análisis de ligandos ha demostrado un locus susceptible en el cromosoma 15q14 (Neubauer, 1998).

Se han descrito otros dos síndromes que cursan con puntas centrotemporales en la infancia: la epilepsia rolándica autosómica dominante con dispraxia del habla, y la epilepsia rolándica con distonía inducida por el ejercicio. La epilepsia rolándica autosómica dominante con dispraxia del habla tiene una penetrancia del 100%, además del fenómeno de anticipación. En estos pacientes se combinan los hallazgos de la epilepsia rolándica con aquellos del síndrome de Landau-Kleffner y de la epilepsia de punta onda continua durante el sueño lento. El gen de la epilepsia rolándica con distonía inducida por el ejercicio se localiza en el cromosoma 16p12-q12, ya descrito en las convulsiones infantiles benignas familiares asociadas a coreoatetosis (Pellai, 2006; Wirrell, 1998; Deona, 2006; Kaleyas, 2006; Panayiotopoulos, 2001).

El EEG de fondo es normal, en regiones temporales (unilateral 55%, o bilateral 40%) y puntas centrales de gran amplitud seguidas de ondas agudas prominentes que pueden variar en su aparición incluso en el mismo paciente (figuras 30-17 y 30-18). El mejor mecanismo de activación para que éstas aparezcan incluye la somnolencia o las fases iniciales del sueño. Un 20% cursa con anomalías del EEG en otras localizaciones (Dulac, 1995; Pellai, 2006; Wirrel, 1998). La práctica de estudios neurorradiológicos tales como imágenes por resonancia magnética está indicada en pacientes con crisis muy frecuentes o con control inadecuado. En pacientes con una crisis única no se utiliza tratamiento farmacológico. En contraste, cuando se presentan dos o más crisis en un tiempo menor de seis meses, el fármaco de elección es carbamazepina u oxcarbazepina (Burgeois, 2000; Dulac, 1995; Deona, 2006; Kaleyas, 2006). En casos de control deficiente o en aquellos con intolerancia a la carbamazepina se utiliza valproato de sodio. La duración del tratamiento es hasta que se logren dos años libre de crisis (Dulac, 1995; Wirrell, 1998). Algunos autores recomiendan una dosis nocturna para el tratamiento de estos pacientes (Deona, 2006). El pronóstico es bueno, lográndose remisión completa en 95% de los pacientes (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Deona, 2006).

Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales. Se reconocen dos variantes: de inicio temprano (variante Panayiotopoulos) y de inicio tardío (variante Gastaut; Engel, 2001). Su incidencia varía entre 1 y 12% (Oguni, 2001). La variante temprana ocurre entre los 2 y 12 años de edad, con un máximo hacia los 5 años; estos

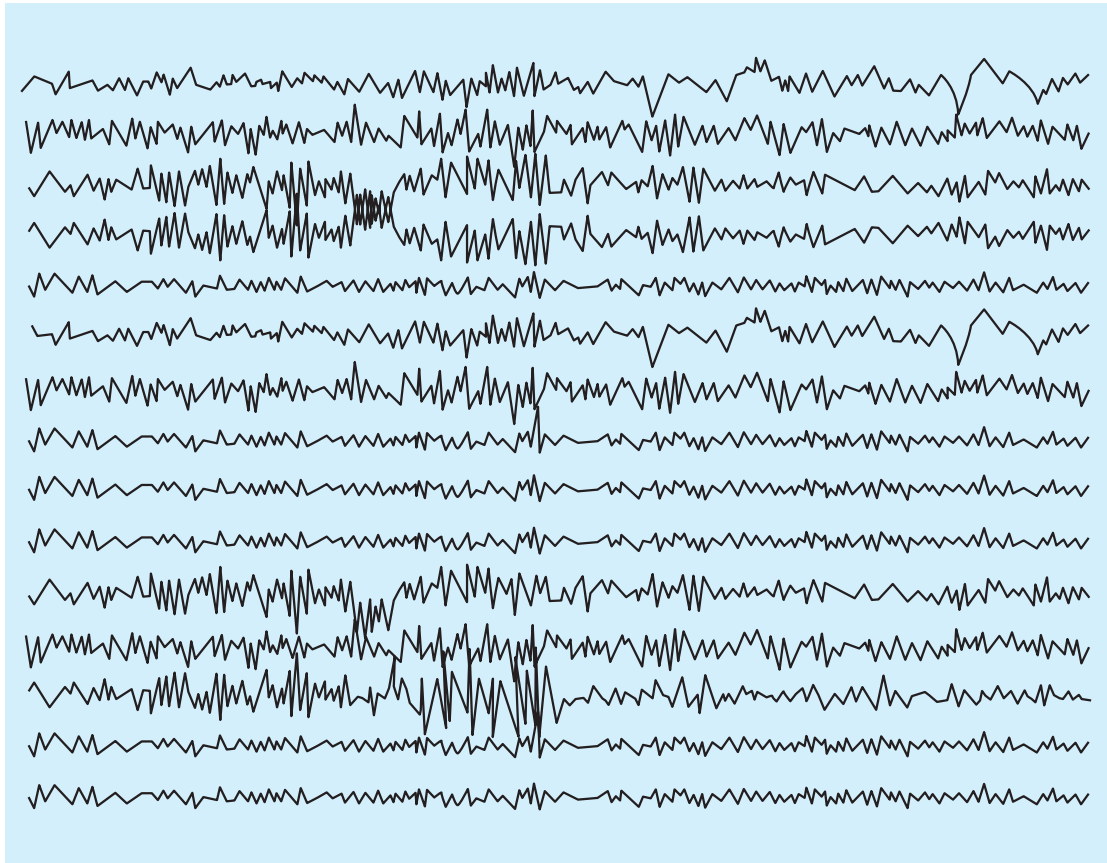


Figura 30-17. EEG en un paciente con epilepsia rolándica. Obsérvese la presencia de puntas bifásicas en la región centrotemporal.

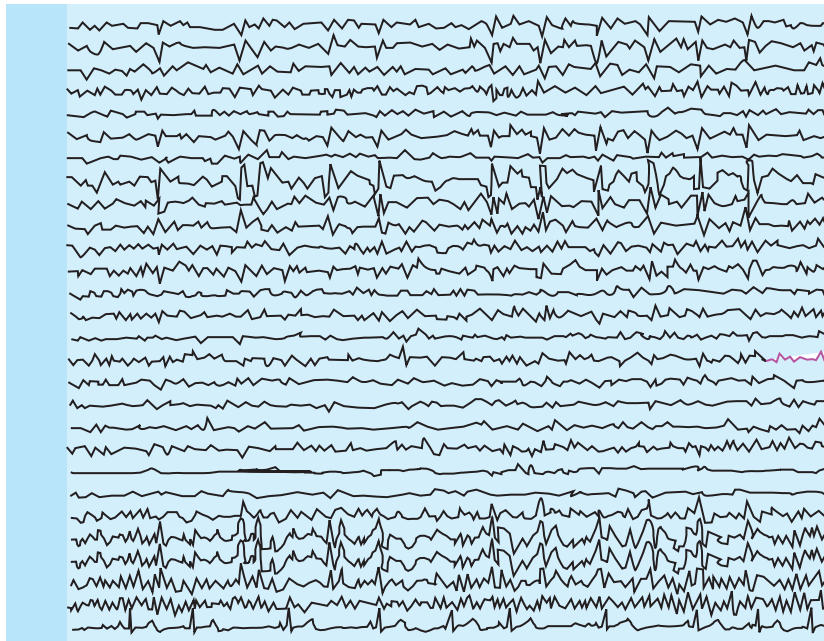


Figura 30-18. Epilepsia rolándica: electroencefalograma con puntas centrotemporales.

pacientes tienen con frecuencia el antecedente de crisis febriles (25%) y migraña (15%). Los síntomas son nocturnos, siendo el vómito ictal el evento inicial en 80% de los casos, seguido por desviación tónica de la mirada y de la cabeza, y manifestaciones autónomas variables (Panayiotopoulos, 2001). Es frecuente la pérdida de la conciencia durante los episodios. Un 50% de las crisis progresa a hemiconvulsiones o a crisis generalizadas, y a estado epiléptico focal (Oguni, 2001; Panayiotopoulos, 2001). La duración de las crisis es de 2 a 10 min, siendo aisladas hasta en 30% de los casos y frecuentes durante el mes en 26% de los pacientes.

La variante tardía ocurre entre los 3 y 16 años de edad, con un máximo hacia los 7 años; sus síntomas son diurnos, siendo las alucinaciones visuales de múltiples tipos el evento inicial en número importante de las crisis (Gastaut, 1982), seguidos de automatismos o crisis focales con cefalea posictal (Panayiotopoulos, 2001). La duración de las crisis es inferior a 5 min, y el estado de mal epiléptico es inusual; las crisis frecuentes durante el mes son la norma en la variante tardía. En ambas formas el EEG es similar. El trazo de fondo es normal, con puntas y ondas de gran amplitud que aparecen a intervalos regulares en regiones occipitales con el cierre ocular, para desaparecer con la apertura ocular. Estas anomalías pueden ser unilaterales o bilaterales asincrónicas (Gastaut, 1982). El fenómeno de aparición de esta actividad paroxística con la eliminación de la fijación de mirada o de la mirada central es característico. La rápida diseminación

ictal hacia las estructuras vecinas de las anomalías eléctricas hace difícil llegar a un diagnóstico definitivo basado en el EEG (figuras 30-19 y 30-20; Lada, 2003).

A pesar de las frecuentes descripciones de antecedentes familiares de epilepsia en pacientes con ambas variantes de esta enfermedad, no se ha encontrado un gen asociado. Sin embargo, se puede afirmar que hay un trasfondo genético para las epilepsias occipitales benignas (Oguni, 2001). El tratamiento en las formas tempranas se indica sólo para pacientes que cursan con una segunda crisis o que inician con un estado epiléptico (Oguni, 2001; Gastaut, 1982). Aunque la carbamazepina es el fármaco más usado, se han descrito exacerbaciones de crisis con este tratamiento (Oguni, 2001); el ácido valproico, el clobazam y el fenobarbital se han sugerido como alternativas terapéuticas. El curso final de las formas tempranas es hacia su resolución alrededor de los 12 años, mientras que en las tardías el pronóstico es incierto, observándose crisis visuales con generalización secundaria hasta en 30% de los adultos (Panayiotopoulos, 1999; Panayiotopoulos, 2001).

Epilepsias benignas generalizadas. En el cuadro 30-7 se presenta la clasificación de las epilepsias benignas generalizadas.

Convulsiones neonatales benignas familiares. Se clasifican como trastornos epilépticos generalizados e idiopáticos del recién nacido. Su descripción original data de 1964 (Berg, 1994). Su mecanismo de herencia autosómica dominante está establecido, con una penetrancia

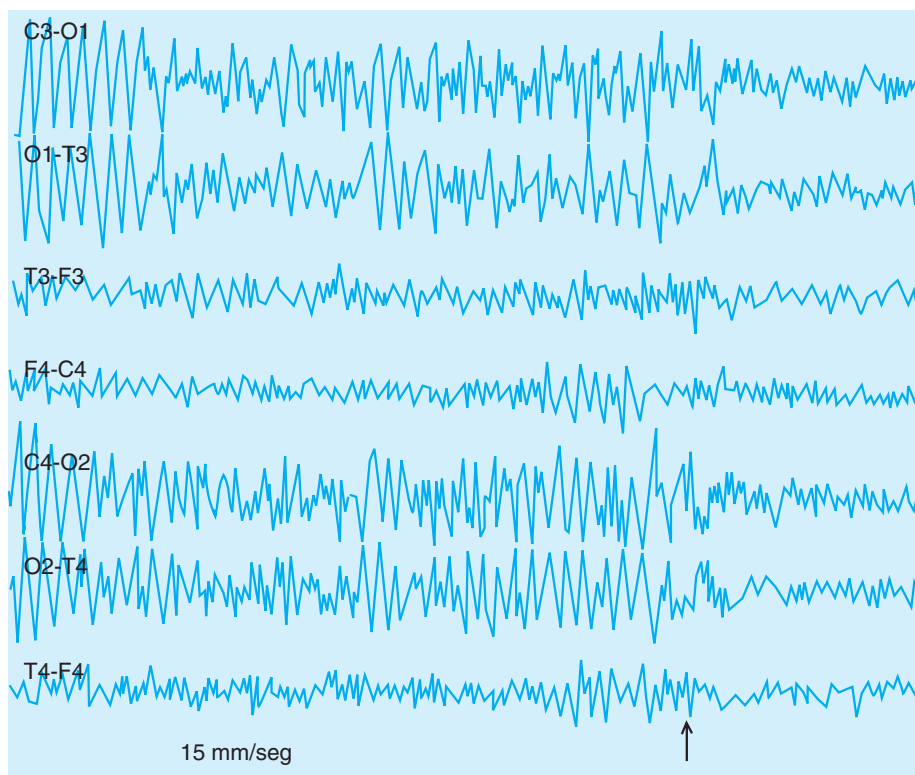


Figura 30-19. Electroencefalograma en un paciente con epilepsia de puntas occipitales.

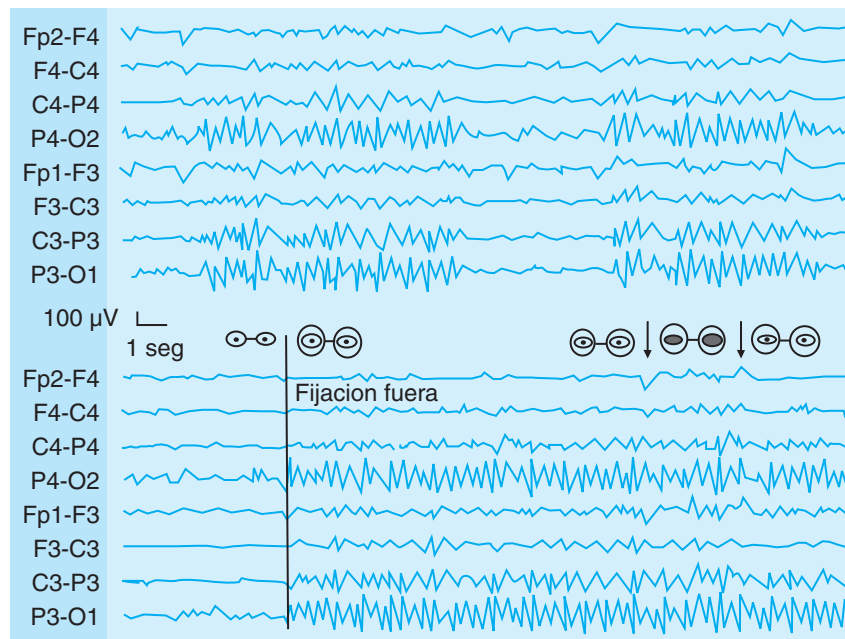


Figura 30-20. Electroencefalograma en un paciente con epilepsia con puntas occipitales, variedad Gastaut.

incompleta lo que hace que no todos los portadores del gen expresen la enfermedad (Burgeois, 2000). Los síntomas inician entre el primer y tercer días de vida e incluyen posturas tónicas, movimientos oculares anormales, apnea y síntomas autonómicos, seguidos de movimientos clónicos o automatismos motores breves que suceden en 5 a 6 episodios al día, para desaparecer espontáneamente hacia la sexta semana en dos tercios de los casos (Burgeois, 2000; Bye, 1999; Leppert, 1999). En 16% de los pacientes las crisis persisten de modo aislado en la edad adulta.

El EEG ictal demuestra un patrón de supresión del trazo seguido de paroxismos de actividad lenta simétrica o asimétrica, que puede pasar a descargas de polipuntas generalizadas o focales (Bye, 1999). El EEG interictal no demuestra alteraciones. El diagnóstico diferencial debe hacerse con fenómenos paroxísticos no epilépticos del recién nacido, y crisis neonatales secundarias a procesos infecciosos, metabólicos y asfícticos. El defecto genético se ha localizado en regiones de los cromosomas 20 y 8, los cuales codifican la expresión de canales de iones transmembrana (potasio) mediados por voltaje (Leppert, 1999). El tratamiento incluye anticonvulsivos en la edad neonatal (Leppert, 1999). Las crisis se resuelven de modo espontáneo entre el primer y sexto meses de vida.

Convulsiones neonatales benignas idiopáticas. Descritas por Dehan en 1977, se conocen como crisis del quinto día. Se caracterizan por aparecer en la primera semana

de vida en neonatos sanos. Se clasifican en convulsiones clónicas focales o multifocales, y crisis apnéicas que en general tienen una duración de 20 horas. El EEG interictal no demuestra alteraciones, mientras que el EEG ictal presenta actividad de ritmos theta alternantes (Navelet, 1998). Para el diagnóstico deben tenerse en cuenta los siguientes criterios: aparición en neonatos a término, gestación y parto normal, Apgar mayor de 8 al nacer, inicio de las crisis entre el 4 y 6 día, estudios paraclínicos complementarios normales, y estado neurológico normal, además de las características semiológicas y electroencefalográficas propias de cada crisis (Navelet, 1998). Aunque su origen se desconoce, se han postulado factores causales ambientales como deficiencia de zinc. El tratamiento es discutible (Navelet, 1998).

Ausencias infantiles (picnoepilepsia-pequeño mal) La epilepsia de ausencias es la forma más común de epilepsias primaria generalizada presente en preescolares y escolares. Considerada de frecuente aparición, esta epilepsia se describió desde 1824 por Calmeil, y se reconoce dentro el grupo de las epilepsias idiopáticas generalizadas (Engel, 2001). Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino (60%). Representan 8% de todos los pacientes con epilepsia, con una incidencia anual de 6.3 por 100 000 en menores de 15 años. Existe antecedente familiar en 15 a 44% de los pacientes; la edad de inicio se encuentra entre los 4 y 8 años. Los individuos presentan desarrollo psicomotor y exploración neurológica normales (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Tovia, 2006). En los estudios de genética molecular se ha evidenciado un trastorno poligénico con alteración en el receptor GABA en los cromosoma 6q, 5q34 y 9p (Berg, 1994; Dulac, 1995; Pellai, 2006; Tovia, 2006).

Cuadro 30-7. Epilepsias benignas generalizadas

Convulsiones neonatales benignas familiares e idiopáticas
Epilepsia de ausencias
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis tónico-clónicas exclusivas

Las epilepsias primarias generalizadas están consideradas como canalopatías cerebrales debidas a alteración de varios genes o polimorfismos del grupo SCN2A (Valzone, 2007). Los síntomas son diurnos, con periodos de pérdida súbita de la conciencia (4 a 20 seg). Durante el curso de las crisis aparecen automatismos motores simples como parpadeo o movimientos sutiles de las manos, con múltiples crisis en el día (Bye, 1999; Pellai, 2006; Tovia, 2006). Las ausencias se caracterizan por suspensión brusca de la actividad que el paciente está realizando asociada a pérdida de conciencia, automatismos bucolinguales, parpadeo, y duración inferior a 10 segundos. La hiperventilación exagera las crisis (Pellai, 2006; Santos, 2005), y en 30% se presentan crisis tónico-clónicas generalizadas (Berg, 1994; Dulac, 1995; Pellai, 2006; Tovia, 2006). Con relativa frecuencia en estos pacientes se puede presentar comorbilidad neurológica con trastorno de hiperactividad y déficit de atención y trastornos del aprendizaje (Sinclair, 2007).

Las variantes atípicas de ausencias pueden inicialmente resultar más difíciles de controlar, siendo las características clínicas similares en ambos tipos (Sinclair, 2007). El estado de ausencia se presenta en pacientes con ausencias atípicas y está asociado con un mal control de las crisis y un seguimiento inapropiado (Sinclair, 2007). El EEG debe realizarse en vigilia y se evidencian descargas paroxísticas de complejo punta-onda generalizada de 3 Hz, que se exageran con la hiperventilación (figura 30-21; Pellai, 2006; Santos, 2005). En las ausen-

cias atípicas, el trazado del EEG demuestra lentificación de los ritmos de fondo, con descargas de inicio focal o difusa de punta-onda generalizada (Sinclair, 2007).

El tratamiento debe iniciarse con monoterapia; los fármacos de elección son etosuccimida cuando no hay crisis tónico-clónicas generalizadas, valproato sódico o ácido valproico (Hirtz, 2002; Burgeois, 2000; Tovia, 2006). En un pequeño grupo de pacientes se presentan ausencias de difícil control; en estos casos se recomienda la utilización de lamotrigina en dosis bajas en combinación con valproato de sodio o ácido valproico. Es importante recordar que el efecto secundario más común de la lamotrigina es el exantema cutáneo, especialmente en asociación con el ácido valproico (Burgeois, 2000; Dulac, 1995; Tovia, 2006). La duración del tratamiento es de 3 a 4 años, de acuerdo a la evolución clínica y el EEG. Cerca de 80 a 95% de los pacientes presentan remisión en la adolescencia, y 1% persiste con crisis tónico-clónicas en la adolescencia. La desaparición de las anomalías características del EEG y la remisión clínica de las crisis son los indicadores del control de la enfermedad (Sherwin, 1993).

Ausencias juveniles. Éste es un síndrome epiléptico generalizado, relacionado con la edad, que representa 10 a 20% de todas las ausencias. Se diferencian de las ausencias infantiles por la edad de inicio (mayor de 8 años), y por una mayor frecuencia de las crisis. Un 38% de los pacientes puede presentar ausencias, y 80% tiene crisis tónico-clónicas generalizadas, las cuales son precedidas

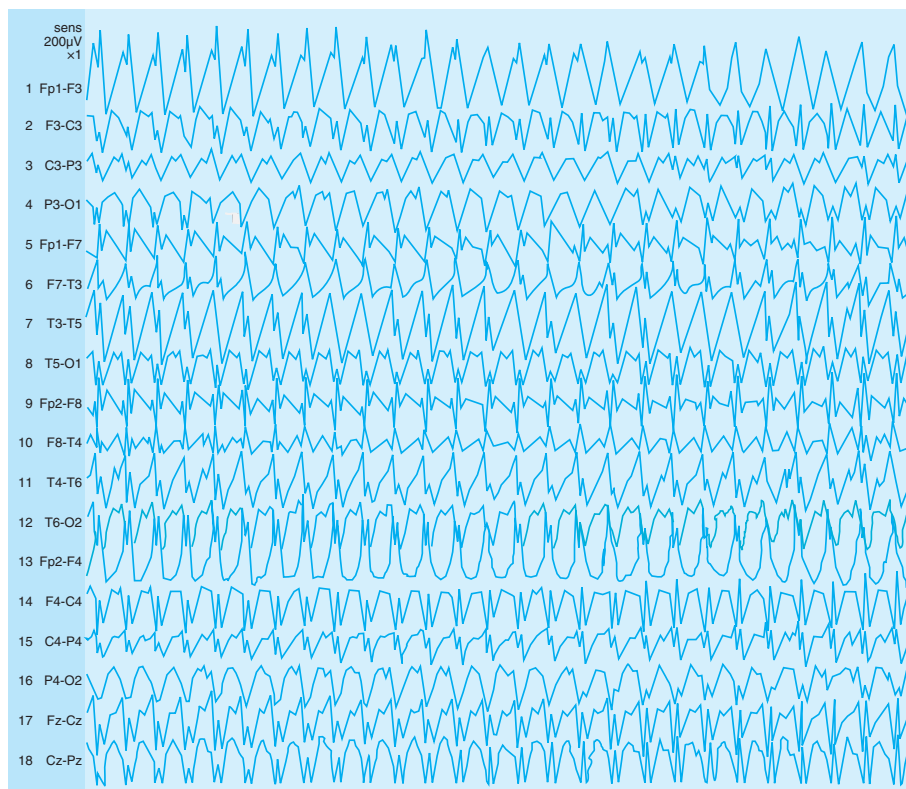


Figura 30-21. Electroencefalograma en un paciente con ausencias. Nótese la presencia de punta onda lenta de 3 cps.

por ausencias. En estos pacientes se ha identificado una mutación del receptor GABA-A en el cromosoma 5q34. El EEG, que es el estudio diagnóstico de elección, demuestra un patrón eléctrico similar a las ausencias infantiles. El tratamiento se realiza con ácido valproico o valproato de sodio (Tovia, 2006). Existe una respuesta adecuada al tratamiento con monoterapia en un 80% de los pacientes. Empero, en menos de 10% de los casos no se observa una respuesta positiva al ácido valproico. En estos casos se recomienda la administración de lamotrigina (Hirtz, 2002; Dulac, 1995; Tovia, 2006; Sherwin, 1993; Sinclair, 2007).

Epilepsia mioclónica juvenil. Es un síndrome genéticamente determinado, que incluye crisis generalizadas, sobre todo mioclónicas matutinas, tónico-clónicas generalizadas y ausencias. Reconocidas en el grupo de idiopáticas generalizadas con fenotipos variables de presentación (Engel, 2002), se les considera parte de una variante del espectro de las epilepsias idiopáticas del adolescente (ausencias juveniles y epilepsia con crisis tónico-clónicas). En 40% de los casos es posible identificar un antecedente familiar positivo, con heterogeneidad en los grupos familiares (Berg, 1994; Dulac, 1995; Cavalleri, 2007). Las anomalías genéticas asociadas con esta entidad se han encontrado en los cromosomas 6p y 19p. Además, en el cromosoma 19 se ha evidenciado la presencia del haplotipo Hp13 (Cavalleri, 2007; Panayotopoulos, 1994; Serratos, 1996; Elmsiie, 1997).

La epilepsia mioclónica juvenil se presenta en ambos sexos y tiene una prevalencia de 10% en pacientes con epilepsia menores de 17 años de edad. El 80% de los pacientes inicia sus crisis entre los 12 y 18 años (Cavalleri, 2007). Su presentación clínica incluye crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y ausencias típicas. Estas últimas son las primeras en aparecer, iniciando entre los 5 y 16 años de edad, seguidas de crisis tónico-clónicas unos meses después y, por último, mioclonías entre 1 y 9 años más tarde. Su incidencia se estima en 10.2% (Panayotopoulos, 1999). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son mioclonías (aparecen al despertar, son arrítmicas, irregulares y breves, más usuales en extremidades superiores y unilaterales), ausencias (se presentan en un tercio de estas personas, y son más intensas en pacientes de edades más tempranas; Panayotopoulos, 1999), crisis tónico-clónicas (se presentan tras una mioclonía, especialmente cuando ésta se hace más frecuente y grave), y estado epiléptico (ocurre al despertar asociado a privación de sueño y/o abandono del tratamiento, su presentación incluye crisis de ausencias entremezcladas con mioclonías; Panayotopoulos, 1994; Serratos, 1996; Salas 1999).

Los factores precipitantes más importantes de esta epilepsia son la privación de sueño, la fotoestimulación, la fatiga, la menstruación y el alcohol. La exploración neurológica es normal. El estudio diagnóstico de elección es el EEG, el cual en el estado interictal puede ser normal, aunque a menudo muestra descargas generalizadas con patrón irregular de polipunta y punta-onda que oscila entre 3 a 6 Hz. Con frecuencia se presentan respuestas fotoparoxísticas durante la estimulación lumínica; hasta un tercio de los pacientes puede presentar alguna actividad

focal. El EEG ictal muestra un patrón de salvas de polipuntas de 0.5 a 2 seg de duración (Panayotopoulos, 1999; figura 30-22). En algunos pacientes se debe realizar videotelemedría con el fin de identificar los tipos de crisis, al igual que en personas de difícil control, y en aquellos en quienes se desea descartar la presencia de eventos no epilépticos (Berg, 1994; Gobbi, 2003; Cavalleri, 2007; Panayotopoulos, 1994).

Los estudios de IRM están indicados en pacientes de difícil control (Panayotopoulos, 1999). El adolescente con epilepsia mioclónica juvenil debe ser educado para prevenir factores desencadenantes y para promover la adhesión al tratamiento, los cuales son los principales determinantes del control de las crisis. Al respecto, se debe recomendar a estos individuos una adecuada higiene de sueño (8 h diarias de sueño), evitar el abuso de bebidas alcohólicas y la exposición a luces intermitentes de alta frecuencia, y prevenir exceso de trabajo (fatiga) (Cavalleri, 2007; Panayotopoulos, 1994). El tratamiento de elección es el ácido valproico o valproato sódico con el cual se logra el control de las crisis en 70 a 80% de los casos (Callaveri, 2007). En pacientes con control inadecuado o con efectos secundarios se recomienda lamotrigina o topiramato (Hirtz, 2002; Burgeois, 2000; Cavalleri, 2007; Panayotopoulos, 1994; Cavalleri, 2007; Sheth, 2006). La duración del tratamiento es por los menos de cuatro años; es importante recordar que 30% de los pacientes continuará con crisis en la vida adulta, por lo cual algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento farmacológico hasta la edad adulta (Serratos, 1996; Elmsiie, 1997; Cavalleri, 2007; Sheth, 2006).

Epilepsia con crisis tónico-clónicas exclusivas. Conocida como epilepsia tónico-clónica del despertar (Gobbi, 2003), se clasifica dentro de las epilepsias idiopáticas generalizadas. Su descripción más aceptada data de 1992. Puede aparecer entre los 8 a 9 años, pero es más frecuente en el segundo decenio de la vida, siendo más alta su aparición entre los 14 a 16 años. Predomina en mujeres, y las primeras crisis suelen coincidir con la menstruación (Genton, 2007). Sus síntomas son diurnos, generalmente de 30 min tras el despertar, aunque se han descrito en la noche y durante el sueño. Las crisis son poco frecuentes, con solamente una crisis al año en 40 a 70% de los afectados. En menos de 12% de los casos se observan crisis una vez a la semana (Genton, 2007; Panayotopoulos, 1999; Sherwin, 1993).

El origen de esta epilepsia es multifactorial. La variabilidad de la expresión en diferentes pacientes puede ser el resultado de la interacción entre genes identificados (locus en cromosomas 6, 8 y 15) y desconocidos (Durner, 2006). El EEG interictal es normal y el EEG ictal muestra un patrón de descargas generalizadas precipitadas por la privación de sueño y/o ingesta de alcohol (Wolf, 1992). Otro factor desencadenante es la estimulación lumínica intermitente que se da en condiciones naturales, como líneas discontinuas de una carretera, videojuegos y luz de discotecas. El tratamiento con ácido valproico, y en menor medida con carbamazepina y fenobarbital, es efectivo para el control de las crisis hasta en 70% de los pacientes. Las recurrencias pueden ser

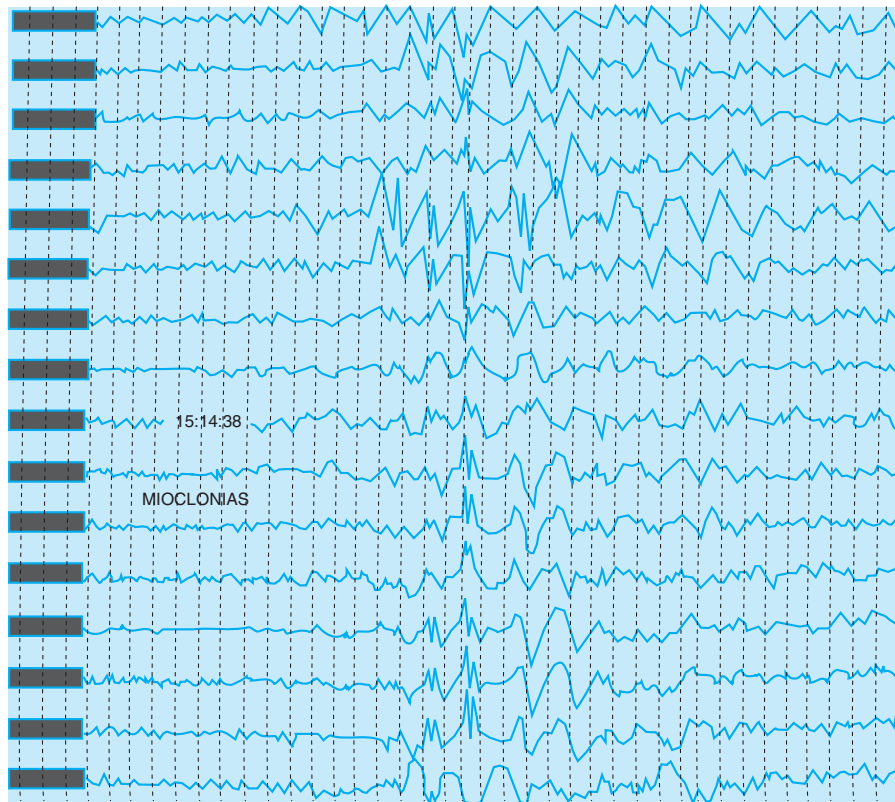


Figura 30-22. Electroencefalograma en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

comunes en los primeros 5 a 10 años. La lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam son alternativas de tratamiento (Arzimanoglou, 2007; Janz, 1991).

SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS

Los síndromes neurocutáneos se caracterizan por su naturaleza displásica y la tendencia a formar tumores, especialmente de piel y sistema nervioso (SN). Son conocidas como "facomatosis" (del griego *phakos*=lenteja, lunar o mancha; marca de nacimiento). Este nombre fue dado por Van der Hoeve en 1923. Estas entidades son hereditarias a excepción del síndrome de Sturge-Weber. En un número importante de casos pueden presentarse por mutación espontánea (Berg, 1994; Gerilyn, 2006). Los síndromes neurocutáneos mejor identificados son la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen (NF), el complejo esclerosis tuberosa (ET), el síndrome de Sturge-Weber, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, y la ataxia-telangiectasia. Otras formas menos conocidas y poco frecuentes se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo hereditario en (Gerilyn, 2006): autosómica dominante (síndrome de Rendy-Osler-Weber-telangiectasia hemorrágica-), autosómica recesiva (síndromes de

Chediak-Higashi, de Divry-Van Boegart, de Meckel Gruber, y xeroderma pigmentosa), ligadas al cromosoma X (síndromes de Albright -displasia quística polioestótica-, de Zinsser-Cole-Engman, y enfermedad de Fabry), y de mecanismo hereditario desconocido (síndrome de Cobb -angiomas cutaneomeningea-).

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis (NF) o enfermedad de Von-Recklinghausen es una entidad con un mecanismo hereditario autosómico dominante. También se ha observado que la enfermedad se debe a mutaciones espontáneas (*de novo*) en 50% de los casos. La prevalencia de la NF1 es de 1:4 000 personas, y la de NF2 es de 1:50 000 personas (NIH Consensus 1988). Aunque esta enfermedad fue descrita por Von-Recklinghausen, éste a su vez le dio crédito a Tilesius (1793) por la primera descripción en un paciente con múltiples tumores fibrosos en la piel (Bauer, 1990; Brewer, 1997). Wishart (1822) y Smith (1849) describieron varios pacientes con manchas color café, y presencia de "tumores cutáneos" que se acentuaban en nervios periféricos. Estas manchas las describieron Marie, Bernard y Chauffard en 1896 (Adornato, 1977; Von-Recklinghouse, 1982). La asociación de esta

enfermedad con el hallazgo de pecas axilares la realizó Crowe en 1964. En 1937, Lisch prestó atención a los nódulos pigmentados del iris en la NF1; su prevalencia la estableció Riccardi en 1981 (Bauer, 1990; Brewer, 1997; Preiser, 1986). Posteriormente, Peiser y Davenport en 1981 concluyeron que su transmisión se hace en forma autosómica dominante, lo cual fue confirmado por Borberg y Crowe (Preiser, 1986; Kandt, 2002).

Es una displasia de tejidos neuroectodérmicos y mesodérmicos que puede afectar cualquier órgano en forma primaria o secundaria, y lesionar los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). La NF se caracteriza por expresión clínica variable; afecta el crecimiento de las células del tejido nervioso y se presenta en cualquier época de la vida (Berg, 1004; Adornato, 1977; Von-Recklinghausen, 1982; NIH Consensus 1988). Los signos clínicos de esta enfermedad incluyen manchas café con leche (*cafe au lait*), tumores blandos, neurofibromas en el recorrido de los nervios periféricos, hamartomas subcutáneos, retardo mental, hipertensión arterial, propensión a desarrollar tumores en el SNC, y disfunción de otros órganos.

Clínica. En los cuadros 30-8 y 30-9 se presentan los criterios para el diagnóstico de la NF1 y NF2. La NF1 se observa en pacientes de ambos sexos; las lesiones cutáneas son en parches, difusas o focales y generalmente preceden cualquier alteración neurológica. Las manchas café con leche (figura 30-23) están presentes desde el nacimiento, y varían de pocos milímetros a centímetros; se encuentran comúnmente en el tronco y las extremidades, y probablemente no aumentan en número o en tamaño después del primero o segundo año de vida. También pueden manifestarse áreas de hiperpigmentación difusa o en parches (Berg, 1004, Adornato, 1977; Von-Recklinghouse, 1982; Gerilyn, 2006).

Las pecas axilares o inguinales son un dato importante de la enfermedad. Aunque la hiperpigmentación en la NF y en el síndrome de Albright son similares, se diferencian anatomopatológicamente. Los tumores cutáneos son neurofibromas en la mayor parte de los casos de NF1 y se encuentran en la dermis o adyacente a ella. Estos tumores se pueden palpar como pápulas firmes, que van desde milímetros hasta centímetros; pueden ser aplanados, sesiles o pedunculados (figura 30-24). Las áreas de hipopigmentación pueden ser similares a las que se pre-

Cuadro 30-9. Criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

- Neurinoma del acústico diagnosticado por imagenología (TAC craneal o resonancia magnética)
- Un familiar en primer grado de consanguinidad con NF2
- Neurinoma unilateral del acústico, o dos o más de los siguientes:
 - Neurofibroma
 - Menigioma
 - Glioma
 - Schwannoma
- Catarata subcapsular posterior juvenil

sentan en la esclerosis tuberosa (Berg, 1004; Adornato, 1977; Brewer, 1997; Von-Recklinghouse, 1982; Gerilyn, 2006).

Los neurofibromas pueden desarrollarse con el tiempo sobre el trayecto de los nervios periféricos. Los neuromas plexiformes pueden aparecer en cualquier parte, afectan las órbitas y región periorbitaria y pueden asociarse a hipertrofia de las extremidades. Áreas difusas de hiperpigmentación de la piel pueden ser la única manifestación temprana de un neuroma plexiforme (Berg, 1004; Adornato, 1977; Bauer, 1990).

Los nódulos del iris o nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos. Su hallazgo corrobora el diagnóstico de NF1 en pacientes cuyas manchas café con leche son la única manifestación de la enfermedad. Los nódulos de Lisch son bilaterales y están presentes en 10% de los pacientes menores de 6 años, en 50% de aquellos menores de 30 años, y en 100% de los de 60 años (figura 30-25).

Cuadro 30-8. Criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm de diámetro en niños prepúberes, y de 15 mm en postpúberes
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neuroma plexiforme
- Pecas en axilas o en áreas inguinales
- Glioma óptico
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- Lesión ósea: displasia esfenoidal, adelgazamiento de la corteza de los huesos largos con o sin pseudoartrosis
- Familiar en primer grado de consanguinidad (padres, hermanos, hijos) afectado con NF1 de acuerdo con los criterios anteriores (Bauer, 1990; Brewer, 1997)



Figura 30-23. Paciente con neurofibromatosis obsérvese la presencia de manchas café con leche.

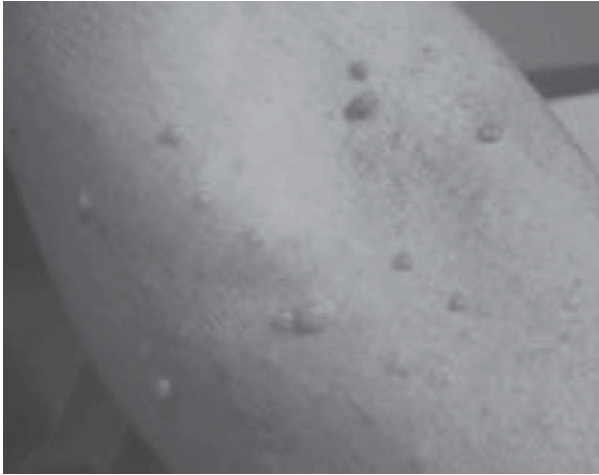


Figura 30-24. Neurofibromas en un paciente con neurofibromatosis.

El glaucoma congénito puede ser una manifestación de NF1; se presenta cuando el neurofibroma afecta el párpado. Los gliomas ópticos pueden ocurrir con frecuencia en casos con NF1 (15 a 20% de los pacientes) y manifestarse con disminución de la agudeza visual, defectos de los campos visuales, o con signos y síntomas de aumento de la presión intracraneal (figura 30-26). El glioma puede afectar el nervio óptico, el quiasma, las radiaciones ópticas, y el hipotálamo; raramente se presenta como un síndrome diencefálico o como pubertad precoz (Berg, 1004; Adornato, 1977; Bauer, 1990; Truhan, 1993).

Los tumores intraespinales son solitarios o múltiples, intradurales o extradurales, y pueden estar acompañados de anomalías como siringomielia. Se asocian con ensanchamiento del agujero u orificio afectado y defecto del hueso contiguo, o ambos. Los tumores intraespinales pueden expandirse lentamente. En 2 a 7% de los casos presentan cambios sarcomatosos. Algunos autores concluyen que los tumores alrededor de los nervios en pacientes con NF1 son neurofibromas, y los que rodean los nervios

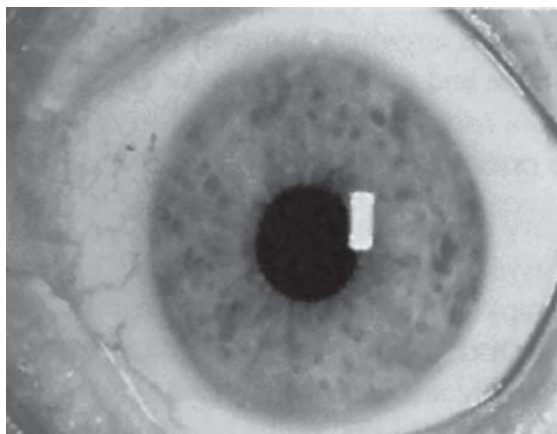


Figura 30-25. Nódulos de Lisch en un paciente con neurofibromatosis.

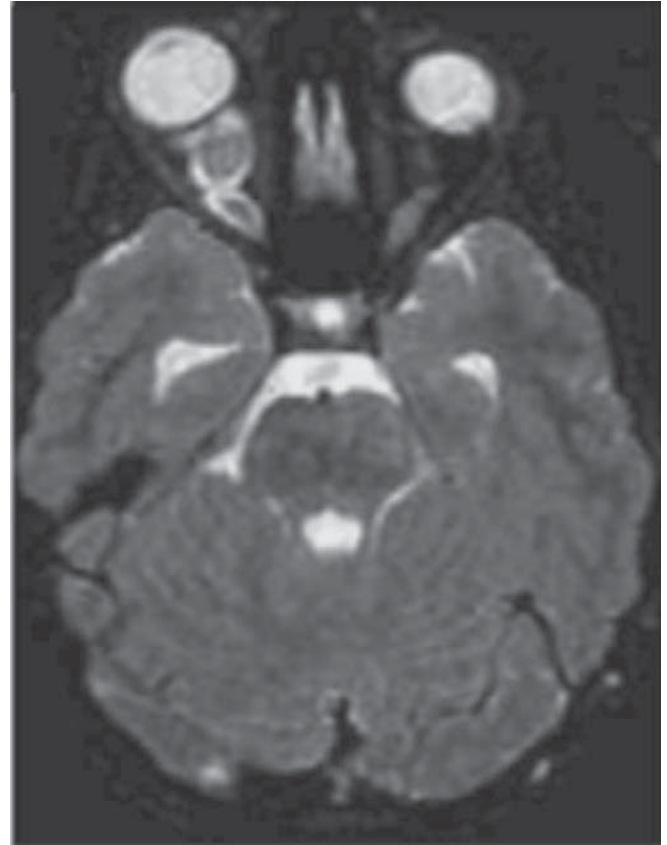


Figura 30-26. Glioma del nervio óptico en un paciente con neurofibromatosis.

en la NF2, con mayor frecuencia son schwannomas. La neoplasia más común en NF1 es el neurofibrosarcoma (Preiser, 1986; Adornato, 1977; Truhan, 1993).

La macrocefalia y la estatura corta son comunes en pacientes con NF1. Se ha informado escoliosis en 10 a 40% de los casos, la cual se presenta después de los seis años de edad y puede ser progresiva (Bauer, 1990). Retardo mental y convulsiones, aunque no necesariamente relacionados, ocurren en 10% de la población pediátrica. Los problemas cognitivos son más comunes con promedios más bajos para el grupo; en un 40% se han descrito trastornos del aprendizaje y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH; Aars, 2000; Krabs, 2008). La gravedad de la NF1 se correlaciona con el déficit cognitivo y con un profundo impacto en el rendimiento académico en la época escolar y adolescencia (Brewer, 1997; Krabs 2008). La hipertensión arterial en escolares y adolescentes puede ser secundaria a la proliferación de la íntima o de la capa fibromuscular de la media en las arterias renales pequeñas (Kandt, 2002). Se han descrito alteraciones estructurales cerebrales como heterotopías neuronales y anomalías de la citoestructura cortical en las neuroimágenes (Adornato, 1977; Gerilyn, 2006; Truhan, 1993).

En la NF1, las radiografías de cráneo pueden mostrar abombamiento de la fosa media, agrandamiento de la

silla turca, silla turca en J, y anomalías en las alas del esfenoideas. Son comunes los defectos óseos de las órbitas y suturas lambdoideas (Adornato, 1977; Truhan, 1993). El agrandamiento del foramen óptico puede estar asociado con la presencia de un glioma óptico. Las radiografías de la columna pueden mostrar ensanchamiento de los forámenes intervertebrales, cifosis y meningocele anterior (Bauer, 1990; Adornato, 1977).

Hay una relación entre el crecimiento del hueso y la presencia de neuromas plexiformes. Al respecto se ha postulado que los neurofibromas pueden acompañarse de rarefacción del tejido subperióstico adyacente. El abombamiento de la tibia y del peroné puede estar presente desde edades tempranas, con fracturas espontáneas, consecuencia del desarrollo de pseudoartrosis, que generalmente ocurren en la unión del tercio medio con el distal (Berg, 1994; Bauer, 1990; INH Consensus 1988).

Genética. La NF1 se transmite con un mecanismo hereditario autosómico dominante, y 50 % de los casos puede presentarse como mutaciones nuevas. El gen de la NF se ha clonado cerca del centrómero del cromosoma 17. El gen del receptor del factor de crecimiento del nervio se ha clonado en el sitio 17q12-17q22. El producto del gen de la NF1 ha sido llamado "neurofibromina", y es una proteína activadora de guanina trifosfatasa. En 1987, Rouleau y colaboradores informaron que el gen de la NF2 se encuentra en el cromosoma 22. Posteriormente, se señaló que el locus de la NF2 se localiza cerca del centro del brazo largo del cromosoma 22 (22q 11.1 a 22q13.1). El gen codifica la proteína llamada "merlina" o "schwannomina", la cual es un supresor tumoral (Bauer, 1990; Lannaccone, 1996).

Parte de la variabilidad clínica que presentan los pacientes con NF1 se debe a las mutaciones que afectan el empalme del RNA mensajero y que corresponde al defecto más común de la NF (Aars, 2000). Se ha identificado un alto número de mutaciones de origen paterno, lo cual sugiere que éstas ocurren en las divisiones mitóticas durante la gametogénesis masculina (Jadayel, 1990). La neurofibromina actúa como controladora del crecimiento y de la división celular, dando lugar en la NF1 a proliferación celular y disminución de la apoptosis. En fecha reciente se informó de pacientes, quienes a pesar de tener características fenotípicas de la NF1, no reúnen los criterios clínicos necesarios para su diagnóstico. En estos casos se ha evidenciado la inactivación bialélica del gen de la NF1 en los melanocitos, los cuales son extraídos de las manchas café con leche. Los datos de análisis molecular muestran mosaicismos somáticos de las mutaciones del gen NF1 y el fenotipo diferente refleja el estado embrionario en que sucedió la mutación (Maertens, 2007). Otros estudios han informado la duplicación del gen NF1 identificado en el cromosoma 17q11.2 desde la zona del promotor hasta la región 3' no traducida (UTR), con delección de 22 exones. Lo anterior sugiere que la duplicación intracromosómica puede contribuir a la alta tasa de mutaciones observadas en pacientes con esta enfermedad (Gervasini, 2002).

Tratamiento. No se dispone de tratamiento definitivo para la NF1; éste es sintomático y se debe enfocar

al control de los síntomas más evidentes en cada persona. Los neurofibromas periféricos son benignos, no necesitan extirparse a no ser que tengan cambios malignos. Los neuromas plexiformes pueden ser resecados por razones estéticas. Los tumores intracraneales se deben tratar, dependiendo del caso, con resección quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. El tratamiento de los gliomas ópticos de la infancia aún es debatible, debido a que son tumores benignos (hamartomas) y a las secuelas que ocasionan en el niño. En lugar de una cirugía inmediata con radioterapia o quimioterapia, en estos pacientes se recomienda seguir el crecimiento del tumor y monitorear de manera frecuente las variaciones en la agudeza visual y en los campos visuales (Preiser, 1986). Se han realizado diferentes estudios para el tratamiento farmacológico de la NF1 con pocos resultados (Krab, 2008). No obstante, es posible que en el futuro, con la aplicación de la terapia genética, se puedan desactivar los genes causales de este tipo de enfermedad.

Esclerosis tuberosa (ET)

La ET o enfermedad de Bourneville es un trastorno neurocutáneo, multisistémico, caracterizado por la triada de retardo mental, epilepsia y adenomas sebáceos. Esta enfermedad lesiona los tejidos que se originan en las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo). En 1862, la enfermedad fue descrita por Von Recklinghausen, y Bourneville le dio el nombre de esclerosis tuberosa en 1880. En 1908, Voght enfatizó la asociación entre el adenoma sebáceo y la esclerosis cerebral descrita por Bourneville. En 1911, Sherlock introdujo el término poco aceptado de "epiloia" para describir la asociación de epilepsia y subnormalidad mental. Actualmente, se le conoce como complejo esclerosis tuberosa (Berg, 1994; Gerilyn, 2006; Gómez, 1988). La prevalencia de esta enfermedad en diferentes grupos poblacionales varía de 1:20 000 a 1:300 000 nacidos vivos. Se presenta en ambos sexos. Posiblemente se trata de un trastorno de la embriogénesis temprana, sin que se tenga certeza de esto (Maria, 2004; Webb, 1996; Cheadle, 2000).

Genética. El mecanismo hereditario de la ET es autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. También se presentan casos esporádicos (aproximadamente en 56 a 86% de los casos) debidos en gran parte a mutaciones espontáneas (mutaciones *de novo*). Se ha postulado que anomalías en la porción distal del brazo largo del cromosoma 9q34 (TSC1) y en el cromosoma 16q3.3 (TSC2) son el factor genético de esta enfermedad (Cheadle, 2000; Hyman, 2000). Alteraciones en cualquiera de estos dos genes son la causa de la variante familiar de la enfermedad (Lyczkowski, D 2007). La presencia de estigmas en uno de los padres del paciente representa una probabilidad del 50% de aparición de la enfermedad en los hijos. Por el contrario, el riesgo de aparición en los hijos es bajo cuando la ET es causada por una mutación espontánea. Anomalías en TSC2 intervienen en la génesis de más de 70% de los casos esporádicos de ET, lo cual sugiere que las mutaciones en TSC1 causan una enfermedad

menos grave, con una alta probabilidad de que los pacientes transmitan este defecto a su descendencia (Hyman, 2000; Van Slegtenhorst, 1987; Lyczkowski D, 2007).

El gen TSC1 contiene 23 exones y codifica la proteína hamartina la cual contiene 116 aminoácidos, en tanto que el gen TSC2 contiene 41 exones y codifica una proteína diferente, llamada tuberina, la cual tiene 1 807 aminoácidos. Debe tenerse en cuenta que el gen TSC2 está en estrecha relación de contigüidad con el gen que origina la enfermedad poliquística del riñón (PKD-1), lo cual explica la presencia frecuente de esta última en pacientes con ET. Se cree que tanto la tuberina como la hamartina actúan como supresores tumorales. De hecho, se ha demostrado que el complejo hamartina-tuberina inhibe la vía de rapamicina, la cual controla el crecimiento y proliferación celular (Curatolo, 2008). La mutación de estos genes llevaría a una inadecuada regulación en el crecimiento celular con formación de tumores (Cheadle, 2000; Van Slegtenhorst, 1987; Brook, 1994). Varios estudios experimentales de laboratorio sugieren que el sirolimus o sus análogos, por medio de la desregulación de mTOR que normaliza las células en TSC1 y TSC2, podría ser efectivo para el tratamiento de varias manifestaciones de la ET (lesiones de piel, linfagioliomomas, angioliipomas renales y astrocitomas subependimarios; Bisler, 2008). Se cuenta con varias pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, cuya sensibilidad oscila entre 70 y 80%. Aunque los estudios de DNA complementan los criterios diagnósticos, debe recordarse que hasta en 20% de los casos esta prueba se relaciona con resultados falsos negativos (Hyman, 2000).

Clínica. Los pacientes pueden presentar alteración de varios órganos y sistemas.

Manifestaciones dermatológicas. De éstas, la más frecuente es el angiofibroma facial o adenoma sebáceo tipo "Pringle" (figura 30-27), que es la lesión más característica. Se presenta como excrescencias papulonodulares pequeñas de color rosado, rojo brillante o marrón claro localizadas en la región malar con distribución simétrica en alas de mariposa en las mejillas, los pliegues nasoge-



Figura 30-27. Angiofibroma en la cara de un paciente con esclerisis tuberosa.

nianos, la nariz, la frente o en la región mentoniana. En ocasiones, se encuentran en tronco y extremidades (Berg y Gerilyn, 2006; Maria, 2004; Gomez, 1983). Desde el punto de vista histológico, consisten en tejido fibroso y vasos sanguíneos. Aparecen al año de edad, se observan en 33% de los pacientes mayores de dos años y en 80% de los niños en edad escolar; crecen durante la pubertad, convirtiéndose en un problema estético. Las máculas hipopigmentadas o "mácula blanca en forma de lanza" (figura 30-28) se presentan en orientación lineal, en forma de lanza o de hoja de fresno, con bordes irregulares pero bien delimitadas. Su tamaño varía de 0.5 a 3 cm de diámetro y algunas son más pequeñas con apariencia de lesión en "confeti"; pueden ser únicas o múltiples. La presencia de dos o más de estas lesiones son la base para el diagnóstico de la enfermedad. Debido a que son hipopigmentadas se ven mejor utilizando la lámpara de Wood (luz ultravioleta). La hipopigmentación es el resultado de la melanización inadecuada de los melanosomas en las células sintetizadoras de pigmento. Se localizan en el tronco, las extremidades, y a veces en la cara. Se pueden encontrar desde el nacimiento y en aproximadamente 80% de pacientes se detectan a los dos años. Debe recordarse que alrededor de 0.8% de los recién nacidos normales tiene máculas hipopigmentadas (Maria, 2004; Gomez, 1983; Ess, 2005).

Las placas de Shagreen (figura 30-29) son lesiones que se presentan en la región lumbosacra o en glúteos, se palpan como piel de naranja, o empedrado, o papel de lija. Son grandes, firmes, de color piel, amarillo, verde grisáceo o café claro. Hacia los 15 años se evidencian en 50% de los pacientes los fibromas ungueales de Koenen, los cuales son nódulos de tamaño miliar que protruyen entre la lámina ungueal y el borde libre de la uña (subungueales y periungueales). Se localizan en las manos y en los pies. Las manchas café con leche son menos frecuentes en estos pacientes (7 a 16% de los casos). Las personas también pueden presentar pigmentaciones anormales del cabello (gris o blanco) previas a la aparición de máculas hipopigmentadas. En la actualidad, se considera que dos o más lesiones de un órgano o dos lesiones en órganos diferentes confirman el diagnóstico



Figura 30-28. Mancha hipopigmentada en un paciente con esclerisis tuberosa.



Figura 30-29. Placas de Shagreen en un paciente con esclerosis tuberosa.

(Gomez, 1983; Maria, 2004; Roach, 2004; Ess, 2005; Datta, 2008). En lactantes, las máculas hipomelanóticas y epilepsia sugieren fuertemente el diagnóstico de ET (Datta, 2008).

Afección del sistema nervioso central. Crisis convulsivas pueden observarse desde los primeros meses de vida y se presentan en casi 90% de los pacientes al finalizar la adolescencia. Cerca de una tercera parte de los pacientes manifiestan convulsiones neonatales y espasmos infantiles o síndrome de West. Según esto, se ha informado que 20 a 50% de lactantes con espasmos infantiles presentan ET. En etapas posteriores de la vida, estos pacientes pueden tener síndromes convulsivos difíciles de tratar como el síndrome de Lennox-Gastaut. Además, hay una relación entre la incidencia de retardo mental y la edad temprana de aparición de las convulsiones; sin embargo, la incidencia de crisis convulsivas puede disminuir con la edad. Desafortunadamente, un número alto de casos es resistente a la mayor parte de los anticonvulsivos. Otras medidas terapéuticas que se han utilizado con resultados variables son la estimulación del nervio vago, la dieta cetogénica y la extirpación de los focos epileptogénicos, lo cual en algunos casos resulta en un control parcial de las crisis y mejoría variable del desarrollo cognitivo (Imán, 2000; Thiele, 2004, Datta, 2008). La vigabatrina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de pacientes con espasmos infantiles. En fecha reciente se informó de la efectividad de la combinación de levetiracetam y vigabatrina (Collins, 2006).

El retardo mental en estos pacientes puede ser leve o profundo, y al igual que las crisis convulsivas, su aparición se ha asociado con alteraciones en la histogénesis cerebral. Es importante tener en cuenta que el retardo mental puede agravarse por la falta de control de las crisis convulsivas, así como por el aumento de la presión intracraneal en algunos pacientes. Algunos sujetos presentan características autistas, y se ha evidenciado autismo entre el 60 a 80% de los pacientes con diagnóstico de ET (Asano, 2001; Weber, 2000). Alrededor de 33 a 38%

de los enfermos con signos clínicos de la enfermedad tienen inteligencia normal o desarrollo normal durante los primeros años con deterioro intelectual posterior, por lo general de los 8 a 14 años de edad (Gomez, 1983; Hyman, 2000; Maria, 2004; Roach, 2004; Datta, 2008; Collins, 2006). En 1 a 4% de los casos se ha descrito una asociación con autismo y trastornos generalizados del desarrollo, especialmente en niños con diagnóstico de síndrome de West y epilepsia refractaria. Al respecto, el trastorno del espectro autista y las alteraciones del comportamiento se han correlacionado con alteraciones de la estructura cerebral en las regiones corticales y subcorticales (Collins, 2006; Jeste, 2008; Asano, 2001; Eluvanthehal, 2006; Weber, 2000). Las personas con alteraciones del comportamiento son hiperactivas, a menudo destructivas, que explotan fácilmente (Jeste, 2008; Asano, 2001; Eluvanthehal, 2006).

Las calcificaciones intracraneales corresponden a placas de esclerosis ubicadas sobre todo en los giros de la corteza. Tienen una frecuencia de 60% en niños mayores de 10 años (Gomez, 1983; Altman, 1988; Jeste, 2008; Mart Bonmati, 2000). Los tumores cerebrales se localizan cerca del agujero de Monro, en las paredes de los ventrículos laterales, o en la porción anterior del tercer ventrículo, y son del tipo espongiblastoma, meningioma o astrocitoma de células gigantes (Altman, 1988; Roach, 2004; Huntsman, 2006; Mart Bonmati, 2000).

Alteraciones oftalmológicas. Los hamartomas de la retina (facomas) son una proliferación astrocítica asociada con malformación de células neurógenas y de fibras nerviosas de las capas de la retina, principalmente de las fibras de la glia. Los tumores retinianos se presentan en 50% de los casos, a veces son quísticos; pueden calcificarse y ser bilaterales y múltiples. El diagnóstico es difícil en niños pequeños, requiriéndose dilatación pupilar y oftalmoscopia indirecta. Se observan como placas o lesiones nodulares, amarillas, blancas, semitransparentes, en forma de racimos de mora y cercanas al borde de la papila, por la cual no producen en sí mismas problemas en la visión. A veces pueden confundirse con retinoblastoma, y en ocasiones se vascularizan originando hemorragias vítreas (Gomez, 1983; Maria, 2004; Hyman, 2000).

Manifestaciones cardiovasculares. Los rabiomiomas constituyen la principal alteración cardíaca en niños con ET, presentándose en 50% de los casos. Algunos estudios han demostrado que la frecuencia de presentación de rabiomiomas es de 1:326 000, de los cuales 80% ocurre en pacientes con ET. Aunque pueden ser solitarios y ubicados en la punta del ventrículo izquierdo, también pueden ser múltiples y circunscritos e infiltrativos, afectando el miocardio difusamente. Algunos protruyen hacia la cavidad, dependiendo del tamaño y localización, y pueden originar arritmias, insuficiencia cardíaca o muerte súbita (Berg, 1994; Gerilyn, 2006; Gomez 1988; Webb, 1996).

Manifestaciones renales. Los angiomiolipomas son nódulos que se originan del tejido mesenquimatoso, y que contienen grasa y vasos sanguíneos. Su frecuencia varía del 40 al 80%; pueden ocasionar hematuria o manifestarse como masas en los flancos. El diagnóstico se realiza con una biopsia en la cual se encuentra hiperplasia del epitelio con presencia de eosinófilos, lo cual es patogno-

mónico de la ET. En ocasiones comprimen uréteres o la pelvis renal. Los quistes renales ocasionan sintomatología similar a los angiomiolipomas, se deben diferenciar mediante ecografía (ultrasonido) renal (Bernstein, 1991).

Manifestaciones pulmonares. La afección pulmonar se presenta en menos de 1% de los pacientes. Se manifiesta como enfermedad quística pulmonar con presencia de nódulos pequeños y malformaciones quísticas o fibrosas localizadas. Las radiografías demuestran la presencia de un infiltrado reticular fino o en "panal de abejas". Desde el punto de vista clínico, se manifiesta con disnea progresiva, *cor pulmonale* o neumotórax espontáneo recurrente (Hyman, 2000; Gómez, 1988).

Manifestaciones óseas. Estos pacientes pueden presentar en las manos y en los pies cambios quísticos y en la densidad del periostio (Altman, 1988; Roach, 2004).

Diagnóstico. El cuadro 30-10 presenta los criterios utilizados para el diagnóstico de ET. Debe tenerse en cuenta que el diagnóstico definitivo se realiza con un criterio primario, dos secundarios o uno secundario y dos terciarios; el diagnóstico probable se hace con un criterio secundario y uno o tres terciarios, y el diagnóstico por sospecha se realiza con un criterio secundario y dos terciarios (Hyman, 2000).

Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). La característica importante en el estudio del LCR es el aumento en la concentración de las proteínas, principalmente en cuando la expansión de nódulos intraventriculares interfiere con su circulación (Roach, 2004).

Cuadro 30-10. Criterios para el diagnóstico del complejo esclerosis tuberosa

Hallazgos primarios

- Angiofibroma(s) facial(es)
- Fibromas ungueales múltiples
- Tubérculos corticales en neuroimágenes o biopsia cerebral
- Nódulos subependimarios múltiples calcificados que protruyen a los ventrículos
- Astrocitomas retinianos múltiples

Hallazgos secundarios

- Parientes en primer grado afectados
- Rabdomioma cardíaco
- Hamartoma retiniano o parche acrómico
- Tubérculos cerebrales
- Nódulos subependimarios no calcificados
- Placa de Shagreen
- Placas en la frente
- Linfangiomatosis pulmonar o imagen en "panal de abejas" en las radiografías de tórax
- Angiomiolipomas renales unilaterales o bilaterales
- Quistes renales

Hallazgos terciarios

- Máculas hipomelanóticas
- Lesiones en piel tipo "confeti"
- Estrías en el esmalte distribuido al azar en los dientes permanentes o temporales
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Trastornos de migración y heterotopias
- Fibromas gingivales
- Hamartomas de otros órganos
- Espasmos infantiles

Electroencefalograma (EEG). Aunque el EEG es normal en 50% de los casos, también puede mostrar descargas paroxísticas y cambios que sugieren lesiones que ocupan espacio, por ejemplo, un patrón de onda lenta. La hipsarritmia se observa en paciente con espasmos infantiles. En otros casos, los trazos pueden mostrar descargas paroxísticas focales o multifocales, actividad lenta o de punta-onda o de polipuntas, dependiendo del trastorno convulsivo asociado (Thiele, 2004; Datta, 2008; Collins, 2006; Aminoff, 1992).

Estudios de neurorradiología. Las imágenes diagnósticas son de especial importancia en pacientes con formas incompletas de la enfermedad, en quienes el diagnóstico se apoya en los hallazgos neurorradiográficos. En 60% de los casos se detecta en las radiografías simples de cráneo la presencia de calcificaciones periventriculares o en el agujero de Monroe. También puede observarse un aumento en la densidad ósea del cráneo. La gammagrafía cerebral permite hacer el diagnóstico en más de 90% de los casos, debido a la capacidad de esta prueba para demostrar la presencia de calcificaciones, aun cuando éstas no sean siempre específicas de la enfermedad. Al respecto debe tenerse en mente que las calcificaciones consisten en depósitos de calcio de diferente tamaño, ubicados en la cercanía de las paredes de los ventrículos laterales o del tercer ventrículo en las proximidades del agujero de Monro. Asimismo, pueden encontrarse masas calcificadas en la corteza y sustancia blanca (Altman, 1988; Roach, 2004; Huntsman, 2006; Mart Bonmati, 2000). Otros hallazgos en la gammagrafía cerebral son los hamartomas cerebrales, cuya mineralización puede ocurrir en los primeros meses y aumentar con el tiempo, tumores subependimarios, ventriculomegalia, áreas de desmielinización difusa, atrofia cortical y nódulo(s) subependimario(s) calcificado(s) (figura 30-30). En los estudios de resonancia magnética se puede encontrar distorsión de la citoestructura cortical, nódulos subependimarios (figura 30-31) y astrocitomas. Otras alteraciones visibles son áreas de heterotopias neuronales y hamartomas (Altman, 1988; Roach, 2004; Huntsman, 2006; Mart Bonmati, 2000).

Ecocardiografía. Este un método confiable para el diagnóstico del daño cardíaco, aunque en algunas ocasiones, por la localización de los rabdomiomas (p. ej., en el ápex o punta), hay interferencias que impiden la visualización (Roach, 2004).

Urografía excretora, ecografía abdominal y radiografía de tórax. La urografía excretora facilita el diagnóstico de malformaciones a nivel renal, sobre todo hamartomas. La ecografía abdominal y renal es el método más usado para corroborar el daño a los órganos abdominales. La radiografía de tórax es útil para detectar infiltrados reticulares y/o pulmones multiquísticos, al igual que la imagen "en panal de abejas" y el neumotórax recurrente (Bernstein, 1991).

Radiografía de huesos largos. La radiografía de huesos largos es útil para demostrar zonas de esclerosis, con disminución de la densidad ósea principalmente en el metacarpo y metatarso, donde a veces se presentan defectos quísticos y rarefacción del hueso con afección

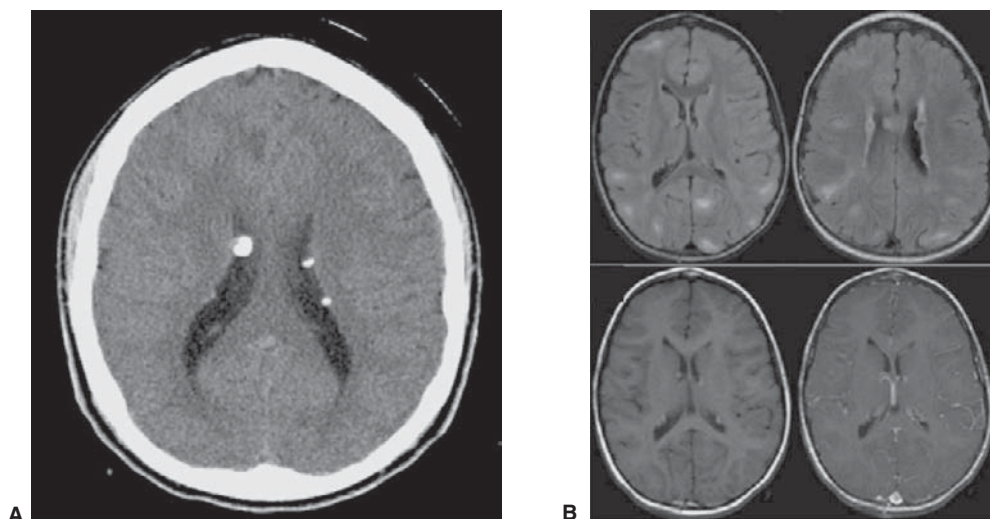


Figura 30-30. Tomografía axial computarizada (A) y estudios de imágenes por resonancia magnética (B) en un paciente con esclerosis tuberosa. Nótese la presencia de nódulos subependimarios.

de las falanges, en especial de las manos. Estos cambios se presentan en 66% de los pacientes y aparecen más o menos hacia la pubertad (Altman, 1988).

Tratamiento. No se dispone de un tratamiento específico para estos pacientes y el manejo es sintomático. La selección de anticonvulsivos depende del tipo de crisis. Por lo general, estos pacientes requieren de politerapia, en algunos casos con vigabatrina y/o levetiracetam principalmente en casos con espasmos infantiles. También están indicados la valoración de la función intelectual y la integración a programas de educación especial o de rehabilitación cuando se requiera. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de estimulantes del SNC (metilfenidato, atemoxetina), en especial aquellos que cursan con hiperactividad. En algunos casos, por las razones antes expuestas, los pacientes pueden requerir neurocirugía, cirugía cardíaca o renal. Las lesiones en piel pueden irritarse, como consecuencia de traumatismos, constituir un problema estético que requiere de tratamiento dermatológico (Gomez, 1983; Maria, 2004; Hyman, 2000; Collins, 2006). En todos los casos debe proporcionarse asesoría genética. Es importante buscar estigmas en la piel de los padres, en la retina, en el SNC, en el riñón, etc. Por razones obvias, se requiere apoyo psicológico para el paciente y su familia.

Pronóstico. Es variable, depende de la clínica, gravedad y sistemas dañados, además del grado de penetrancia y de la expresividad del gen, y de los hallazgos en el SNC. La expectativa de vida es en promedio de 30 años. Las causas más importantes de muerte son la insuficiencia renal en los adultos, los rabdomiomas, las infecciones respiratorias y las crisis convulsivas en los niños, y las neoplasias cerebrales en los adolescentes. Debe tenerse en cuenta que las alteraciones renales y la epilepsia son en especial importantes en adultos (Gomez, 1983; Maria, 2004; Hyman, 2000).

Síndrome de Sturge-Weber

El síndrome de Sturge-Weber o angiomasia encéfalo-trigeminal se caracteriza por la presencia de una mancha en vino de Oporto en la cara (hemangioma capilar), acompañado por malformaciones vasculares en las meninges subyacentes. La causa se desconoce, aunque el defecto ha sido informado en más de un miembro de una familia, lo que indica una predisposición genética (Berg, 1994; Gerilyn, 2006).

Clínica. La mancha facial en "vino de Oporto" sigue la distribución del dermatoma sensorial de la primera, segunda o tercera porción del nervio trigémino (figura 30-31). Es muy frecuente la presencia de convulsiones focales o generalizadas refractarias asociadas a retardo mental. El paciente puede desarrollar hemiplejía y hemiatrofia, la cual ocurre contralateral a la atrofia hemisférica. Pueden presentarse glaucoma, exoftalmos, buftalmos, atrofia óptica y otras manchas cutáneas en vino de Oporto y angiomas retinianos. El angioma facial afecta la parte superior de la cara y la región periorbitaria, al igual que la coroides ipsolateral (figura 30-32); puede extenderse hacia otras partes de la cara como los labios, las encías, el paladar, la lengua, la faringe y la laringe (Berg, 1994; Gerilyn, 2006).

El retardo mental es frecuente en estos pacientes, variando desde leve a moderado y relacionado con la refractariedad de las convulsiones y el daño estructural del SNC. La migraña es también frecuente en estos pacientes (Kossoff, 2007; Comi, 2008; Pascual Castroviejo, 2008). La presencia de epilepsia focal con generalización refractaria, estado epiléptico, lesiones oculares y hemiparesia aumentan las secuelas neurológicas en este síndrome (Pascual Castroviejo, 2008). Además de la presencia de epilepsia focal refractaria se han descrito casos de espasmos infantiles y de crisis mioclónicas en lactantes, las cuales son de difícil tratamiento (Ewen, 2007).



Figura 30-31. Mancha en "vino oporto" en un paciente con síndrome de Sturge-Weber.

Las calcificaciones intracraneales se visualizan en las radiografías de cráneo de pacientes adolescentes y adultos. No es frecuente que las calcificaciones estén presentes desde el nacimiento. Éstas tienen un patrón lineal, una configuración paralela o una circunvolución comúnmente vistos en la región parietal y parietooccipital, semejando los rieles de un ferrocarril. Los estudios neurorradiográficos son complementarios en la evaluación de los cam-

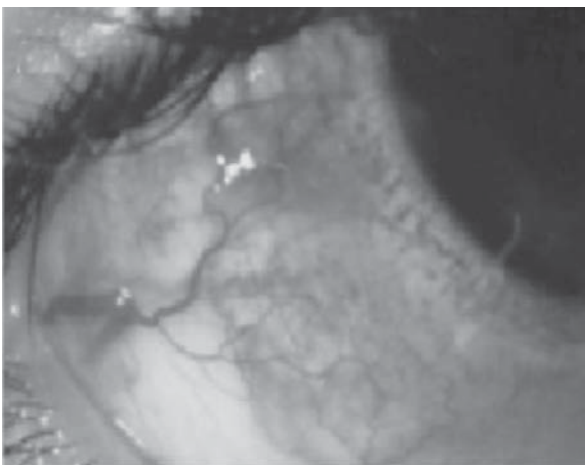


Figura 30-32. Angioma epiescleral en un paciente con síndrome de Sturge-Weber.

bios cerebrales del síndrome de Sturge-Weber. Los estudios de IRM muestran un engrosamiento de la corteza, disminución de las circunvoluciones y anomalías de la sustancia blanca (figuras 30-33 y 30-34). Las imágenes con técnicas de T2 revelan focos pequeños hipointensos de señal (Gerilyn, 2006; Juhasz, 2007).

Tratamiento. Estos pacientes requieren tratamiento de sostén. Deben manejarse con antiepilépticos, en la mayor parte de las ocasiones con politerapia. En pacientes con epilepsia refractaria la resección quirúrgica del lóbulo o lóbulos afectados y la hemisferectomía funcional temprana deben considerarse para disminuir la alteración cognitiva. Además de lo anterior debe proveerse un seguimiento médico, psicológico y apoyo al educador (Berg, 1994; Kossoff, 2007; Comi, 2008; Pascual Castroviejo, 2008).

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Ésta es una entidad infrecuente, transmitida en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, caracterizada por la asociación de hemangioblastomas retinianos y cerebelosos. Algunos pacientes desarrollan angiomas de la médula espinal asociados con siringomielia, tumores quísticos del páncreas y del riñón. La lesión patológica característica es el angioblastoma capilar. En 1933, Van Der Hoeve incluyó esta enfermedad dentro del grupo de las facomatosis, a pesar que las lesiones cutáneas son poco frecuentes. Algunos han preferido identificar el hemangioblastoma de la retina como la enfermedad de Von Hippel, y el hemangioma cerebeloso como la enfermedad de Lindau. En ocasiones esta entidad es silenciosa hasta la edad adulta cuando los pacientes presentan una lesión que ocupa espacio que

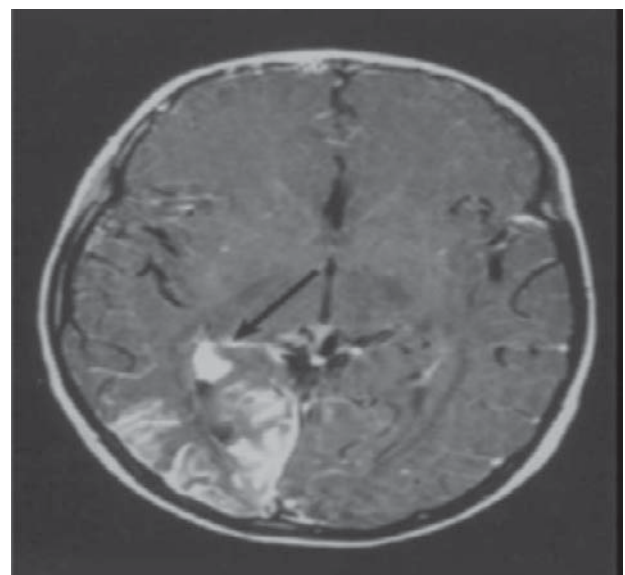


Figura 30-33. Estudio de IRM en un paciente con síndrome de Sturge-Weber. Nótese la presencia de un angioma leptomeníngeo occipital (flecha).

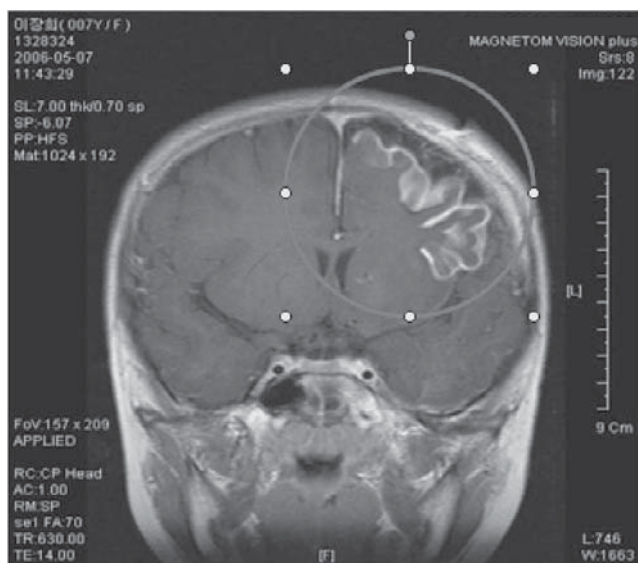


Figura 30-34. Estudios de IRM en un paciente con síndrome de Sturge-Weber. Obsérvese la presencia de un angioma leptomenígeo.

generalmente es un hemangioblastoma cerebeloso (Berg, 1994; Gerilyn, 2006; Espinos, 2005).

Genética. Es una enfermedad con un mecanismo hereditario autosómico dominante. Estudios de genética molecular han ubicado el gen causal en el cromosoma 3p25-26, el cual es relativamente pequeño y codifica un supresor tumoral (pVHL). Mutaciones en el gen VHL ocasionan disminución de la degradación de FIH (factor inducido por la hipoxia), lo cual aumenta la expresión de factores de crecimiento, con la formación de hemangioblastomas y del carcinoma renal. Se han identificado más de 300 mutaciones esparcidas en los tres exones del gen VHL, incluyendo deleciones parciales y completas, y mutaciones tipo *nonsense* y *missense*. Las mutaciones *missense* se han asociado con la presencia de feocromocitomas (Espinos, 2005; Shuin, 2006).

Tratamiento. Los hemangioblastomas de la fosa posterior se tratan mediante resección quirúrgica. La tasa de recurrencia es de 8 a 15%. Los hemangioblastomas de la retina deben ser seguidos clínicamente y, si en algún momento hay pérdida de la visión o desprendimiento de la retina, estas lesiones pueden ser tratadas con láser o crioterapia (Espinos, 2005).

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia o síndrome de Louis-Bar es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia en EUA de 1: 40 000 nacidos vivos, y una prevalencia mundial de 1.2 a 5 × 100 000 nacidos vivos. Se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, coreoatetosis, infecciones sinopulmonares, e inmunodeficiencia asociada a un desarrollo insuficiente o aplasia del timo con neoplasia linforreticular (Berg, 1994; Gerilyn, 2006).

Genética. El gen que origina la ataxia-telangiectasia se localiza en el cromosoma 11 (11q22-23), contiene 66 exones y codifica una fosfoproteína nuclear de 30 kDa (proteína ATM), la cual desempeña un papel fundamental en la respuesta celular al daño del DNA y en la regulación del ciclo celular. Esta proteína se activa por autofosforilación después de exposición a radiación ionizante. La forma clásica de ataxia-telangiectasia se produce por la presencia de dos mutaciones truncadas que ocasionan una pérdida total de la función de la proteína. Existen formas moderadas de la enfermedad, con un fenotipo más leve y un inicio más tardío, debidas a mutaciones tipo *missense* (Espinos, 2005; Shuin, 2005; Taylor, 2005).

Clínica. Aunque el desarrollo motor inicialmente puede ser normal, la ataxia aparece en los primeros años de vida. Inicialmente, los pacientes presentan torpeza al inicio de la marcha y, en ocasiones, semejan una encefalopatía estática moderada que en pocos años evoluciona a una ataxia prominente. La disartria es común, lo que lleva al diagnóstico equivocado de retardo mental (Taylor, 2005).

Los hallazgos oculomotores están presentes antes de la aparición de las telangiectasias conjuntivales (figura 30-35) y se caracterizan por una lentificación en los movimientos voluntarios e involuntarios. Estos pacientes pueden presentar defectos en la iniciación de los movimientos sacádicos involuntarios de los ojos y con frecuencia asociados con apraxia oculomotora congénita. Las telangiectasias se presentan entre los 2 y 4 años, aunque en raras ocasiones pueden estar presentes desde el nacimiento o tan tarde como a los 14 años. Aparecen en las áreas expuestas de la piel, particularmente en zonas de fricción y con traumatismo como la aurícula, el puente nasal, y los espacios antecubitales o poplíteos. La exposición al sol aumenta su pigmentación. Puede también observarse envejecimiento prematuro del cabello y de la piel; además, esta última puede presentar vitiligo o manchas café con leche. Un número importante de pacientes presenta coreoatetosis, la cual, al igual que otros hallazgos motores, es más prominente en pacientes de edad avanzada (Berg, 1994; Espinos, 2005; Opeskin,

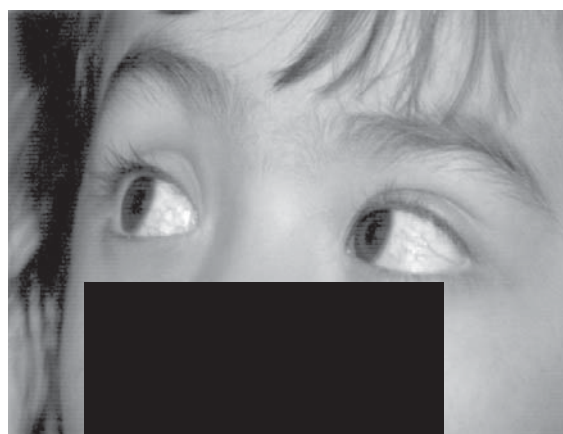


Figura 30-35. Telangiectasias en la esclera de un paciente con ataxia telangiectasia.

1998). Los pacientes con ataxia-telangiectasia tienen predisposición a desarrollar neoplasias, las más frecuentes de las cuales son la enfermedad de Hodgkin, la leucemia mieloide, el linfoma y el linfosarcoma.

Fisiopatología. El mecanismo fisiopatológico de la ataxia-telangiectasia no es claro. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene disminución o ausencia en la concentración de las inmunoglobulinas A y E, debido a reducción en su síntesis y a una alta tasa de catabolismo. Las inmunoglobulinas M, G1 y G3 son normales o altas, y las inmunoglobulinas G2 y G4 se encuentran disminuidas. Estos defectos humorales alteran la respuesta de anticuerpos a varias infecciones bacterianas y a antígenos virales (Espinos, 2005; Taylor, 2005). La sobrevivencia de estos pacientes es escasa y son muy pocos los que llegan a la edad adulta (Opeskin, 1998; Hodelin, 2000).

Estudios neurorradiográficos. Las neuroimágenes revelan atrofia cerebelosa y alteraciones de la citoestructura cerebral acompañados de retardo en la mielinización y disminución en el volumen de la mielina (Hodelin, 2000; Habek, 2008; Tavani, 2003).

Tratamiento. En estos pacientes está indicado el tratamiento de sostén, con especial atención a la prevención y tratamiento de las infecciones sinopulmonares. Los intentos por mejorar el estado inmunitario con la administración de transfusiones de plasma y trasplantes de timo fetal no afectan el curso de los síntomas neurológicos.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular (ECV) en la edad pediátrica presenta características que la diferencian de la del adulto. De acuerdo a lo anterior, es un diagnóstico menos frecuente en niños y su presentación es más sutil, lo cual retrasa en algunos casos el diagnóstico definitivo. La ECV hemorrágica es más común en niños. Los factores de riesgo para la ECV en la edad pediátrica se relacionan con trastornos congénitos como cardiopatías, hemoglobinopatías, coagulopatías y anormalidades del desarrollo cerebrovascular (Roach, 2000; Roach, 2000). Son escasos los estudios que permiten establecer guías terapéuticas basadas en la evidencia, lo cual hace que el tratamiento se base en experiencias individuales en extrapolación de tratamientos recomendados para la población adulta (Roach, 2000, Roach 2000).

Epidemiología

Se estima que la incidencia de la enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica (arterial y venosa) en la edad pediátrica es de $3.3 \times 100\,000$ niño/año (CPISR, 1995; De Veber, 1995). En el registro canadiense, la ECV isquémica arterial representó 75% de todos los eventos isquémicos, en tanto que la trombosis venosa constituyó el 25% de los casos (CPISR, 1995; De Veber, 1995). En ese estudio, el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica fue mayor en neonatos que en niños mayores (De Veber, 1995; Kylan, 2002). La causa de la ECV en la edad pediátrica varía con la edad. Al respecto, pueden

distinguirse tres grupos: 1) perinatal, 2) preescolar-escolar, y 3) adolescente. En cerca de 30% de los casos no se logra identificar un agente causal. La mortalidad es de $0.6 \times 1000\,000$ niños, siendo mayor en varones (Arroyo, 2002; Jordan, 2006). Se estima que de 1 a 8% de los pacientes fallecen en la fase aguda, y 1 a 14% durante el seguimiento.

Factores de riesgo

En el cuadro 30-11 se resume los factores de riesgo más importantes para ECV en la edad pediátrica. A pesar que en 30% de los casos no es posible identificar una causa determinada, con frecuencia estos pacientes presentan más de un factor de riesgo (De Veber, 2003; Kylan, 2002; De Veber, 2003; Linch, 2004). En algunos niños la causa de la ECV es obvia, como es el caso de pacientes con malformaciones cardíacas o anemia de células falciformes, o de niños con enfermedades crónicas que predisponen a ECV. En algunos casos, estados agudos como la deshidratación y la sepsis también pueden precipitar un episodio de isquemia cerebral (Linch, 2004; Gokben, 2007). Algunos estudios han informado la existencia de una asociación entre la ECV en la edad pediátrica y la presencia de malformaciones de las arterias cerebrales, antecedente de infección por varicela zóster o de traumatismo, infecciones recientes y anemia (Linch, 2004; Jordan, 2006; Gokben, 2007). Alrededor de 10 a 15% de estos pacientes tienen coagulopatías, la más frecuente de las cuales es la mutación del factor V de Leiden (FV 1691 A; Gokben, 2007).

Factores de riesgo cardíaco. Las cardiopatías congénitas son la causa más frecuente de ECV isquémica en la edad pediátrica, especialmente en niños con cardiopatías cianóticas o valvulopatías (Linch, 2002; Arroyo, 2002). Otros factores de riesgo de origen cardíaco son la presencia de comunicaciones entre las cavidades cardíacas, procedimientos cardíacos, y la enfermedad cardíaca adquirida (De Veber, 1995; Kylan, 2002). Con respecto a lo anterior, debe recordarse que de los casos de ECV asociados a procedimientos cardíacos, el 50% ocurre durante la cirugía o el cateterismo (Cupido, 1996).

Enfermedad vascular sistémica. Ésta es una causa poco frecuente de ECV en la infancia y se considera como una razón de hemorragia intracraneal en un número reducido de pacientes (Linch, 2004). A pesar de ser poco comunes, estas entidades deben descartarse en el estudio inicial.

Vasculitis. Las vasculitis como causa de ECV en la edad pediátrica son infrecuentes. Sin embargo, la meningitis bacteriana es la causa más frecuente de vasculitis intracraneal y ECV (Roach, 2000). Además, en algunos pacientes con meningitis crónica, la primera manifestación puede ser un evento cerebrovascular. La trombosis de senos venosos puede ser originada por meningitis purulenta, sinusitis, otitis media, mastoiditis e infecciones virales (Angelini, 1990). Cuando están presentes, la enfermedad cerebrovascular es parte de una vasculitis sistémica, por ejemplo, la poliarteritis nodosa, la arteritis de Takayasu, y la vasculitis asociada con la artritis reumatoide juvenil y la enfermedad inflamatoria intestinal (Rosman, 1992).

Cuadro 30-11. Factores de riesgo para la ECV en la edad pediátrica**Afecciones cardíacas**

- Defectos septales ventriculares y auriculares
- Conducto arterioso
- Estenosis aórtica
- Estenosis mitral
- Coartación aórtica
- Mixoma o rabdomioma
- Cardiopatías congénitas complejas
- Cardiopatía reumática
- Prótesis valvulares
- Endocarditis de Libman-Sacks
- Endocarditis bacteriana
- Miocardiopatía
- Miocarditis
- Arritmias

Enfermedades vasculares sistémicas

- Hipertensión arterial
- Hipotensión o depleción de volumen
- Hipernatremia
- Síndrome de vena cava superior
- Diabetes

Vasculitis

- Meningitis
- Infecciones sistémicas
- Lupus
- Poliarteritis nodosa
- Angeitis granulomatosa
- Arteritis de Takayasu
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Uso de drogas (cocaína, anfetaminas)
- Síndrome urémico hemolítico

Vasculopatías

- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Homocistinuria
- Enfermedad de moyamoya
- Enfermedad de Fabry
- Seudoxantoma elástico
- Deficiencia de NADH - CoQ reductasa
- Síndrome de William

Anormalidades hematológicas

- Hemoglobinopatías
- Púrpura trombocitopénica inmunitaria
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Trombocitosis
- Policitemia
- Coagulación intravascular diseminada
- Leucemia y otras neoplasias

Coagulopatías

- Defectos congénitos de la coagulación
- Uso de anticonceptivos orales
- Embarazo y posparto
- Deficiencia de antitrombina III
- Factor V de Leyden
- Deficiencia de proteínas S o C
- Coagulopatía por insuficiencia hepática
- Deficiencia de vitamina K
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipina

Anormalidades estructurales

- Displasia fibromuscular
- Agenesia o hipoplasia arterial
- Malformación arteriovenosa
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- Síndrome de Sturge-Weber
- Aneurisma intracraneal

Traumatismo

- Maltrato infantil
- Embolia grasa o aérea
- Embolia por cuerpo extraño
- Ligadura de carótida
- Traumatismo vertebral debido a rotación cervical
- Disección arterial postraumática
- Arteriografía
- Fístula carótida-cavernosa

Anormalidades vasoespásticas

- Migraña
- Intoxicación por ergotamina
- Vasoespasmo relacionado con hemorragia subaracnoidea

Clínica

Las manifestaciones clínicas de ECV varían con la edad. Así, en recién nacidos, los síntomas más frecuentes son crisis convulsivas, letargia y temblor (Roach, 2000; Roach, 1988). En niños mayores es típica la presentación con hemiparesia, signos hemisensoriales, y defectos en el campo visual. La parálisis de la mirada y versión de la cabeza sugieren la presencia de una ECV supratentorial extensa (Barron, 1992) (figura 30-36). Algunos niños pueden presentar episodios de isquemia cerebral transitoria. En casos de hemorragia cerebral puede observarse deterioro del estado de conciencia, especialmente en aquellos debidos a hemorragias en la fosa posterior (Hack, 1996). Las hemorragias intraparenquimatosas extensas ocasionan cambios clínicos agudos con cefalea, hipertensión intracraneal y deterioro neurológico con alteración de la conciencia (Feucht, 1995).

La trombosis venosa cerebral en niños es rara, con una incidencia menor de $1 \times 100\,000$ niños por año; sin embargo, el reconocimiento de esta entidad en niños ha aumentado debido al uso de técnicas neurorradiográficas más avanzadas (Wasay, 2008). Ocurre con más frecuencia en lactantes menores de seis meses. En el recién nacido se han postulado múltiples factores de riesgo como causa de la trombosis venosa cerebral, incluyendo infecciones, deshidratación y factores maternos. En neonatos, los síntomas de presentación más comunes son hipotonía, crisis convulsivas e irritabilidad (Wasay, 2008).

Con frecuencia, estos pacientes presentan signos clínicos asociados a la enfermedad de base como la meningitis en los lactantes. Las convulsiones son particularmente frecuentes. En casos de trombosis venosas, en especial grandes, el edema cerebral difuso y la hipertensión endocraneal son muy importantes (Feucht, 1995; Sebire, 2005; Wasay, 2008). Los déficits focales causados por infartos venosos a menudo desaparecen por completo (figura 30-37).

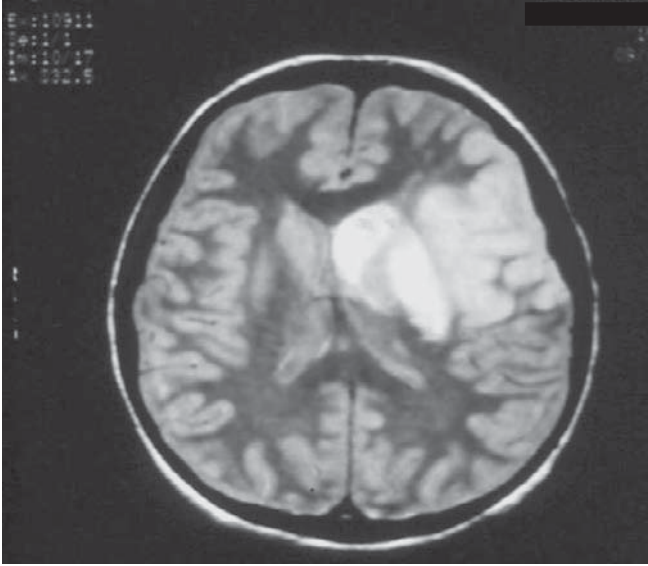


Figura 30-36. Estudio de IRM en un paciente con un evento isquémico agudo en la distribución de la arteria cerebral media.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN EL PERIODO NEONATAL

Encefalopatía hipóxico-isquémica. La asfisia, la hipoxia y la isquemia son causas importantes de lesión neurológica en el neonato (Nelson, 1998). Las manifestaciones



Figura 30-37. Estudio de imágenes por resonancia magnética en un paciente con trombosis de senos venosos. Nótese la presencia de una señal hiperintensa en el seno longitudinal superior.

clínicas de estas lesiones aparecen en el periodo neonatal inmediato. Los niños presentan inicialmente hipotonía seguida, al final del primer día de vida, por signos de debilidad (Nelson, 1998; Nowak-Gottl, 2003). Los recién nacidos a término pueden presentar como secuela cuadriparesia espástica con debilidad en la región proximal de los miembros, que es ocasionada por isquemia en las regiones de división de los lechos vasculares o en las áreas parasagitales del cerebro, las cuales corresponden a las regiones fronterizas entre la circulación de las arterias cerebral anterior y la media, o de las arterias cerebral media y la posterior (Golomb, 2008).

Infarto cerebral en el recién nacido a término. En ausencia de asfisia perinatal, es frecuente no identificar la causa del infarto cerebral en el recién nacido. La localización más común es en el hemisferio izquierdo, y las causas más comunes son la embolia y la trombosis. Las convulsiones son la manifestación clínica más usual de la ECV isquémica en el recién nacido a término sin asfisia (Nelson, 1998; Linch, 2002). Las embolias cerebrales en el recién nacido se originan con mayor frecuencia cuando aún está en la placenta, o en el corazón, sobre todo en niños con un agujero oval permeable que permite el paso de émbolos desde la circulación venosa hacia la circulación arterial sistémica (Rivkin, 1993; Golomb, 2008). Otras causas importantes de una ECV isquémica en el recién nacido son las cardiopatías congénitas, en especial aquellas con derivaciones derecha-izquierda (p. ej., defectos del tabique o conducto arterioso permeable). También es importante tener en cuenta que la meningitis bacteriana puede ser una causa de trombosis arterial cerebral en el neonato a término (Sebire, 2005; Wasay, 2008). Los recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional son muy susceptibles a presentar ECV. Aunque muchos de estos casos son idiopáticos, un número importante de ellos se debe a trastornos adquiridos por falta de suministro de oxígeno (tabaquismo materno) (Nelson, 1998; Rivkin, 1993; Linch, 2002). Otra causa de infartos cerebrales en el neonato es la trombosis de senos venosos cerebrales, la cual es un riesgo importante de infartos hemorrágicos. Entre los factores predisponentes para desarrollar esta entidad se encuentran infecciones, deshidratación, policitemia y deficiencia de proteína C (De Veber, 1998; Sebire, 2005; Wasay, 2008).

Enfermedad cerebrovascular hemorrágica en el recién nacido. La ECV hemorrágica en el recién nacido puede ser de cuatro tipos: subdural, subaracnoidea, intraparenquimatoso e intraventricular. En el recién nacido a término, la hemorragia subaracnoidea es la más común, en tanto que en prematuros la intraventricular y la intraparenquimatoso son más frecuentes (Nelson, 1998; Rivkin, 1993; Linch, 2002). Entre las causas de hemorragia subaracnoidea se encuentran traumatismo mecánico, desproporción cefalopélica, y trabajo de parto prolongado con instrumentación que puede originar fuerzas internas sobre la cabeza del feto y ocasionar la hemorragia (Golomb, 2008; Linch, 2002). La hemorragia subaracnoidea puede presentarse por la extensión al espacio subaracnoideo de una hemorragia intraparenquimatoso o periventricular, o por la rotura de arterias leptomeníngicas superficiales en el espacio subarac-

noideo. Las principales causas de hemorragia intraparenquimatosa son traumatismo craneoencefálico, malformaciones vasculares, coagulopatías, lesiones neoplásicas, infartos cerebrales, y algunas coagulopatías (Nelson, 1998; Rivkin, 1993; Golomb, 2008). Las manifestaciones clínicas del paciente con una hemorragia subaracnoidea dependen de la localización y de la gravedad de la hemorragia. En personas con laceraciones cerebrales es frecuente la alteración del estado de conciencia hasta el estupor o el coma, trastornos pupilares, anormalidades de los movimientos oculares, hiperextensión cervical y opistótonos (Nelson, 1998; Rivkin, 1993; Golomb, 2008; Linch, 2002).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR DESPUÉS DEL PRIMER AÑO DE VIDA

Aunque después del primer año de vida esta entidad es poco frecuente, las causas más comunes de ECV en el paciente mayor de un año se dividen en embólicas, trombóticas o hemorrágicas.

Trombosis causadas por vasculopatías. La presencia de vasculopatías es infrecuente en neonatos y lactantes. En contraste, algunos consideran que éstas originan cerca de 50% de los casos de ECV en la edad preescolar y escolar (Cupido, 1996). Dependiendo de su causa, las vasculitis pueden dividirse en infecciosas y no infecciosas; estas últimas asociadas con enfermedades sistémicas. El diagnóstico de este tipo de entidades debe considerarse en pacientes con ECV recurrente, especialmente la de tipo isquémico. Otros hallazgos que sugieren la presencia de una vasculitis son cambios encefalomalásicos, fiebre, lesiones neurológicas multifocales, lesiones dermatológicas y glomerulopatías (Roach, 2000; Sigal, 1987).

Infecciones. Las infecciones bacterianas, y menos frecuencia las virales, son una de las causas más importantes de ECV en la niñez (Roach, 2000; Ganesan, 2003). Debe recordarse que el VIH puede producir vasculitis cerebral, a menudo relacionada con aneurismas. Otras causas infecciosas de vasculitis cerebral son el virus de la varicela zóster (asociado con aneurismas y hemiplejía aguda), los virus de la rubéola y de cocksackie A9. Se ha postulado la existencia de un mecanismo inmunitario para explicar la presencia de vasculitis y ECV en estos pacientes (Arroyo, 2002). La angiopatía posvaricela o una arteriopatía cerebral monofásica transitoria bien definida son las causas más probables de arteriopatía cerebral en la edad pediátrica (Chabrier, 2000). La incidencia de ECV en pacientes con esta forma de angiopatía es inferior a 1 en 13 000 casos de varicela (Sebire, 1999). Por lo general, esta complicación se presenta semanas a meses después de la infección por varicela, y con mayor frecuencia afecta los núcleos de la base (figura 30-38) (Roach, 2000).

Vasculitis autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias suelen causar vasculitis especialmente en adolescentes y, en raros casos, en niños de edad escolar. Así, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden presentar infartos cerebrales causados por proliferación anormal y oclusión de las arteriolas cerebrales

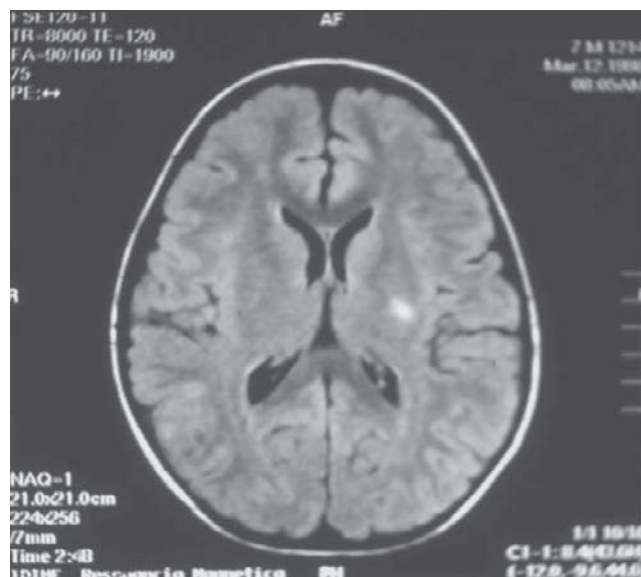


Figura 30-38. Isquemia cerebral en un paciente con historia de varicela zóster.

(Roach, 2000; Sigal, 1987; Jordan, 2006). En estos enfermos también pueden observarse infartos en territorios arteriales de calibre mayor asociados con tromboembolias sistémicas a partir vegetaciones estériles en las válvulas cardíacas. Del mismo modo, un número de pacientes con LES pueden presentar ECV isquémica por un mecanismo inmunitario relacionado con la presencia del anti-coagulante lúpico (Sigal, 1987; Gokben, 2007).

Otra vasculitis asociada con ECV isquémica es la poliarteritis nodosa, en la cual hasta 20 a 40% de los pacientes presentan daño del SNC (Roach, 2000, Sigal, 1987). La enfermedad mixta del tejido conectivo, en la cual se superponen la polimiositis, el lupus y la esclerosis sistémica, también puede afectar al SNC. Sin embargo, esta complicación es infrecuente en niños (Graf, 1993; Gokben, 2007).

La arteritis de Takayasu también se asocia con ECV isquémica trombótica debido a la constricción luminal generada por la inflamación de la pared del vaso sanguíneo. Sin embargo, su presentación en niños es poco frecuente. El tratamiento con inmunosupresores es de beneficio en estos pacientes (Roach, 2000; Gokben, 2007; Sigal, 1987). En cerca de 2% de los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch se puede presentar una arteritis necrosante con infiltrado inflamatorio que puede originar alteraciones neurológicas transitorias o permanentes (Kayyali, 2008). Finalmente, 1% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki presenta signos neurológicos, generalmente convulsiones y hemiplejía. El SNC también puede estar afectado en pacientes con el síndrome urémico hemolítico. Se estima que en cerca de 20% de estos pacientes hay encefalopatía, y en 5% ECV isquémica en los hemisferios cerebrales y en los núcleos de la base (Sigal, 1987).

Enfermedad de moyamoya. La enfermedad de moyamoya se presenta con mayor frecuencia en sujetos menores de 15 años de edad. Para su diagnóstico debe confirmarse la presencia de oclusión o estenosis bilateral de la porción terminal de las arterias carótidas interna y proximal de las arterias cerebrales anterior y media. Aunque con frecuencia es idiopática, en un número importante de casos se encuentra asociada con otras entidades como síndrome de Down, neurofibromatosis, estenosis pos-radiación, meningitis tuberculosa, displasia fibromuscular y anemia de células falciformes (Hannon, 1996; Aoyage, 1996; Moser 1996; Marden, 2008). Las manifestaciones clínicas más usuales son eventos isquémicos transitorios y trastornos motores persistentes de inicio repentino, en la mayor parte de los casos bilaterales y con convulsiones. También se pueden presentar movimientos anormales y deterioro intelectual progresivo. Las lesiones hemorrágicas son infrecuentes (Roach, 2000; Marden, 2008; Hannon, 1996; Harfield, 1997; Marden, 2008).

En los estudios de angiografía cerebral de estos pacientes se observa un estrechamiento progresivo de la arteria carótida interna con oclusión en la porción supra-clinoidea y estenosis de las ramas terminales en el mismo territorio arterial, lo cual lleva al desarrollo de una red anormal de vasos sanguíneos. En los estudios de anatomía patológica se documenta la presencia de proliferación endotelial, fibrosis y engrosamiento de la íntima. El diagnóstico se realiza con una angiografía cerebral, la cual muestra una red vascular fina con apariencia de "bocanada de humo que flota en el aire" (*moyamoya* en japonés) en la región de los núcleos de la base (variante etmoidal) o en los hemisferios cerebrales (variante hemisférica; Hannon, 1996; Aoyage, 1996; Marden, 2008). Los antiagregantes plaquetarios y los bloqueadores de canales de calcio se han utilizado para el tratamiento de estos pacientes con malos resultados. El tratamiento quirúrgico (revascularización y puentes vasculares) también se ha usado con resultados mixtos en un número de pacientes con esta entidad (Hannon, 1996).

Drepanocitosis. Se estima que aproximadamente 6% de los niños con una crisis de drepanocitosis presenta un infarto cerebral. Las manifestaciones neurológicas más comunes son hemiparesia, afasia y trastornos visuales. También puede observarse deterioro de las funciones cognitivas superiores, sobre todo en pacientes con lesiones isquémicas extensas (Jordan, 2006, Yeung, 1996). Con mayor frecuencia, las lesiones isquémicas se localizan en regiones corticales y subcorticales, en las zonas limítrofes entre dos lechos vasculares contiguos. La deformación de los *vasa vasorum* de las arterias cerebrales de calibre mayor, y la obstrucción de los vasos sanguíneos más pequeños por los drepanocitos se han postulado como los mecanismos que resultan en isquemia cerebral en estos niños (Moser, 1996; Gokben, 2007). En fecha reciente, se ha considerado que el uso de Doppler transcraneal permite identificar los niños con un mayor riesgo de presentar estas complicaciones.

Displasia fibromuscular. La displasia fibromuscular es una enfermedad vascular idiopática caracterizada por una alteración segmentaria, no ateromatosa, generalmente

estenosante, que afecta a arterias de calibre intermedio. Puede alterar el sistema arterial sistémico en múltiples sitios, siendo más común en las arterias carótidas, vertebrales y en la cerebral media. En los estudios anatomopatológicos se observan regiones estrechas de fibrosis muscular que alternan con otras con dilatación luminal. La displasia fibromuscular se presenta con mayor frecuencia en mujeres, generalmente adolescentes. Las manifestaciones neurológicas más comunes son isquemia cerebral transitoria, soplos, tinnitus pulsátil, y signo de Horner. Los estudios de angiografía cerebral demuestran la presencia de vasos sanguíneos en "collar de perlas" o en "pila de monedas". En ocasiones, esta entidad puede asociarse con disección arterial, aneurismas saculares, y fistulas arteriovenosas (Graf, 1993; Linch, 2004).

Discrasias sanguíneas

Trombocitopenia. La trombocitopenia es una causa importante de hemorragia intracraneal sólo cuando está asociada a traumatismo o a un recuento de plaquetas menor de 20 000/mm³ (De Veber, 2003). La anemia de células falciformes es el factor de riesgo más común en niños afroamericanos. La ECV isquémica debida a anemia de células falciformes se asocia con angiopatía progresiva que afecta las arterias de gran calibre como la arteria carótida interna y la arteria cerebral media (Roach, 2000; Moser, 1996). Los niños con anemia de células falciformes presentan un riesgo de ECV isquémica 200 a 400 veces superior que niños sanos (Chabrier, 2000).

Coagulopatías. Las coagulopatías que más frecuentemente se han asociado con el desarrollo de ECV isquémica, arterial y venosa, son la deficiencia de proteínas C y S, y las mutaciones en el gen de la antitrombina III, el factor V de Leyden y la protrombina. Se estima que la presencia de una coagulopatía se puede documentar en aproximadamente 38% de los niños con ECV (De Veber, 1995; Gokben, 2007). También deben tenerse en cuenta los estados protrombóticos adquiridos como aquellos relacionados con hiperlipidemia, policitemia, anemia por deficiencia de hierro, y trastornos plaquetarios, aunque, como se mencionó antes, estos son infrecuentes en la población pediátrica (Andes, 1984; Gokben, 2007). El uso de L-asparaginasa en pacientes oncológicos también se ha asociado con el desarrollo de estados protrombóticos y ECV isquémica, en particular en el sistema venoso (Huang, 1996). Otra causa de coagulopatía en el paciente pediátrico es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales se han identificado en una cuarta parte de pacientes con un primer episodio de isquemia cerebral (Ganesan, 1998; Brey, 1990). En un estudio se encontró que hasta un 75% de niños con isquemia cerebral tiene anticuerpos antifosfolípidos positivos (Brey, 1990). La deficiencia del factor VIII es la discrasia sanguínea más asociada con hemorragia cerebral; otras causas son defectos heredados de coagulación, o uso de anticoagulantes, enfermedad hepática, leucemia y deficiencia de vitamina K (Roach, 2000; Chabrier, 2000; Wasay, 2008). En estos pacientes, la hemorragia suele ser causada por un traumatismo craneal menor (Andes, 1984).

Malformaciones vasculares. Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son una causa frecuente de ECV hemorrágica, intraparenquimatosa o subaracnoidea en niños (Roach, 2000; De Veber, 1995). La incidencia de MAV en niños es de 1/100 000, en 10 a 20% de quienes éstas son sintomáticas (Andes, 1984). Otro tipo de malformaciones frecuentemente asociadas con ECV hemorrágica en niños son las fistulas arteriovenosas, las cuales causan hemorragias subdurales. Los aneurismas arteriales son menos comunes como causa de hemorragia intracraneal (Andes, 1984). Otra causa de hemorragia intracraneal en niños son las malformaciones cavernosas, de las cuales un tercio son de tipo familiar (Menvsky, 1997).

Enfermedades metabólicas. Entre las causas metabólicas más importantes de ECV se encuentran las dislipidemias, la homocistinuria, la enfermedad de Fabry y otros errores congénitos del metabolismo (Roach, 2000; De Veber, 2003).

Homocistinuria. La homocistinuria es ocasionada por varios defectos enzimáticos, el más frecuente de los cuales es la deficiencia de cistationina sintetasa, que cataliza el catabolismo de la homocisteína a cistationina, generando la acumulación de homocisteína y metionina. Esta entidad se hereda con un mecanismo autosómico recesivo y se asocia con un fenotipo marfanoides, retardo mental, luxación del cristalino, y tromboembolia. La hiperhomocistinemia lesiona el endotelio vascular, originando lesiones isquémicas en territorios arteriales o venosos. En estos pacientes está indicada la profilaxis con piridoxina y restricción de metionina (Clark, 2002).

Deficiencia de sulfito oxidasa. En esta enfermedad autosómica recesiva la deficiencia de la enzima sulfito oxidasa o la depleción de su cofactor, el molibdeno, resulta en una anomalía en el metabolismo de los sulfoaminoácidos con acumulación de sulfitos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes con retardo mental, convulsiones, luxación del cristalino, y hemiplejía aguda. No hay tratamiento específico para pacientes con esta entidad (Swaiman, 2003; Clark, 2002).

Enfermedad de Fabry. La enfermedad de Fabry se hereda con un mecanismo ligado al cromosoma X. Esta entidad es causada por la deficiencia de la enzima ceramida trihexosidasa con acumulación de esfingolípidos trihexósido en el riñón, endotelio vascular y córnea. Los síntomas y signos por lo general aparecen en la adolescencia, siendo los más comunes los angioqueratomas, parestesias dolorosas e insuficiencia renal. La acumulación de esfingolípidos en el endotelio vascular puede causar ECV isquémica. El tratamiento debe estar dirigido a aliviar el color y mejorar la función renal. En la actualidad, se utiliza reemplazo enzimático (Swaiman, 2003; Clark, 2002).

Enfermedades mitocondriales. Las enfermedades mitocondriales, como el síndrome de Melas, son una causa infrecuente de ECV isquémica en la edad pediátrica. Esta entidad es originada por una mutación en el DNA mitocondrial. Para un análisis más detallado de estas enfermedades referimos al lector al capítulo dedicado al estudio de las enfermedades neuromusculares. El tratamiento incluye coenzima Q10, carnitina, vitamina C, riboflavina, y esteroides (Roach, 2000; Clark, 2002; Feucht, 1995).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

Hemofilia

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una hemorragia intracraneal en niños se encuentran las hemofilias A y B, las cuales son trastornos ligados al cromosoma X (Andes, 1984). La hemofilia A se debe a una deficiencia del factor VII, y la hemofilia B es causada por una deficiencia del factor IX. Los síntomas en estos pacientes dependen de la localización de la hemorragia. Para un análisis detallado de las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con enfermedad cerebrovascular hemorrágica, se refiere al lector al capítulo dedicado a la enfermedad cerebrovascular (Andes, 1984; Linch, 2004).

Trombocitopenia

La trombocitopenia grave es otra causa de hemorragia cerebral en la edad pediátrica. Estas hemorragias son por lo general pequeñas. Entre las entidades que deben estudiarse en estos pacientes se encuentran la púrpura trombocitopénica idiopática, infecciones y cáncer. Con frecuencia, los signos de la enfermedad de base dominan el cuadro clínico (Kayyali, 2008).

Aneurismas intracraneales

Los aneurismas intracraneales son causa muy poco frecuente de hemorragia en pacientes menores de 20 años de edad. Se presentan más a menudo en varones y la localización más usual, a diferencia de los adultos, es a lo largo de la porción extracraneal de la carótida interna (Menvsky, 1997). En niños, los aneurismas tienden a ser más grandes que en los adultos, y en la mayor parte de los casos se deben a anomalías del desarrollo vascular. Otras entidades asociadas son enfermedades del tejido conectivo, coartación de la aorta, y riñones poliquisticos (Menvsky, 1997).

Diagnóstico

El diagnóstico de un evento isquémico cerebral en la edad pediátrica se basa en una historia clínica completa, al igual que una exploración neurológica y estudios neurorradiológicos.

Estudios neurorradiológicos. Aunque la gammagrafía cerebral permite la detección de hemorragias intracraneales y algunas lesiones cerebrales isquémicas, el estudio ideal para el diagnóstico de estos pacientes son las imágenes por resonancia magnética (Roach, 2000).

Para un análisis detallado de los estudios neurorradiológicos para el diagnóstico de un evento cerebrovascular agudo, se remite al lector a los capítulos de *Imágenes diagnósticas* y de *Enfermedad cerebrovascular*.

Estudios de laboratorio. En el cuadro 30-12 se presentan los estudios de laboratorio indicados en el paciente pediátrico con un evento cerebrovascular agudo. Estos estudios deben realizarse de acuerdo a la sospecha diagnóstica en cada caso particular. Algunas de estas pruebas

Cuadro 30-12. Estudios de laboratorio en el paciente pediátrico con enfermedad cerebrovascular**Trastornos protrombóticos**

- Proteína C
- Proteína S
- Antitrombina III
- Plasminógeno
- Proteína C activada
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Tiempo de protrombina
- Estudios genéticos para estados protrombóticos (factor V de Leiden)

Trastornos hematólogicos

- Plaquetas
- Frotis de sangre periférica
- Electroforesis de proteínas

Enfermedad cardíaca

- Ecocardiograma transesofágico o transtorácico

Infecciones

- Estudio citológico y bacteriológico de LCR
- Pruebas específicas para infecciones virales

Vasculitis

- Velocidad de eritrosedimentación.
- C3, C4 y factor reumatoideo
- Anticuerpos antinucleares y proteína C reactiva

Trastornos metabólicos

- Lactato/ piruvato en suero y LCR
- Estudios de genética molecular (MELAS)
- Actividad de α -galactosidasa (Fabry)
- Aminoácidos en plasma (homocistinuria)
- Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL y lipoproteína-A
- Amonio sérico y estudio de metabolitos y actividad de enzimas del ciclo de la urea

deben repetirse unos meses después del evento para confirmar resultados.

Tratamiento y prevención secundaria

Para un estudio detallado del tratamiento y prevención secundaria en el paciente con enfermedad cerebrovascular aguda se remite al lector al capítulo dedicado a *Enfermedad cerebrovascular*.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se define como una entidad neuropsiquiátrica caracterizada por la presencia de niveles inapropiados de atención, exceso de actividad motora e impulsividad. Dependiendo del síntoma cardinal pueden diferenciarse tres subtipos de TDAH (American Psychiatric Association, 1994): inatento, hiperactivo-impulsivo, y mixto. A pesar que esta entidad ha recibido múltiples denominaciones, en parte debido a la existencia de muchas teorías que explican su fisiopatología, en 1987 se optó por la nomenclatura que hoy se utiliza (TDAH) (*Manual de Diagnóstico y Estadística de*

Trastornos Mentales Revisado (DSM-III-R)), haciéndose énfasis en el síntoma de hiperactividad, el cual se consideró como definitivo para el diagnóstico de esta entidad. Esta definición se ratificó en el DSM-IV-R (American Psychiatric Association, 1994).

EPIDEMIOLOGÍA

El TDAH es más frecuente en pacientes de sexo masculino (relación varón:mujer de 2.5:1 a 9:1), con una mayor incidencia entre los 6 y 9 años de edad. La reducción en la prevalencia de esta enfermedad durante la adolescencia y en la etapa adulta se debe, en parte, a que con la edad el síntoma de hiperactividad se atenúa a expensas de un aumento en la inatención (Tao, 1992; Dawivedi, 2005; Cardo, 2005). La forma combinada de TDAH es la más frecuente, seguida de la variante inatenta y del tipo hiperactivo-impulsivo (Cardo, 2005; Castellanos, 2002).

Causas

Factores de riesgo. En la actualidad se considera que el TDAH es una entidad multifactorial en la que intervienen factores ambientales y genéticos. Entre los factores que se han propuesto como precipitantes o asociados al TDAH se encuentran toxicidad por plomo, complicaciones del embarazo y parto, exposición prenatal a alcohol o tabaco, hipoxia, y factores psicosociales (pobreza y vida familiar caótica). No obstante, debe recordarse que ninguno de estos factores es suficiente para explicar por sí solo la génesis del trastorno (Cardo, 2005; Castellanos, 2002; Edelbrink, 1995; Braun, 2006). En fecha reciente se relacionó la prematurez, independientemente de factores genéticos, con la presentación del TDAH en la época escolar (Kipling, 2008). Los factores culturales juegan un papel en la génesis del TDAH y, en los últimos años, ha cobrado especial relevancia el factor genético (Cardo, 2005; Castellanos, 2002; Edelbrink, 1995).

Genética. Los estudios en los grupos familiares con más de un individuo afectado, al igual que los análisis en gemelos monocigóticos y dicigóticos, han sugerido la existencia de un factor genético determinante para el desarrollo del TDAH (Edelbrink, 1995; Faraone, 1998; Comings, 2001). De acuerdo a esto, se ha postulado que la interacción de genes que codifican para los receptores de dopamina, serotonina y noradrenalina, pueden llevar al desarrollo de este trastorno. Al respecto, algunos autores han sugerido la hipótesis de que el gen del receptor de dopamina D2 en el cromosoma 11 (11q22-23) podría estar implicado en la génesis de este problema, al igual que en el desarrollo del síndrome de Tourette y del alcoholismo. Además, se ha asociado el TDAH con una variación alélica en el gen del transportador de dopamina (DAT1) en el cromosoma 5 (5p15.3). La evidencia más convincente se relaciona con el gen del receptor D4 (DRD4) en el cromosoma 11 (11p15.5).

Neuroquímica. La vía serotoninérgica parece desempeñar un papel muy importante en el desarrollo de los síntomas neuroconductuales, ya que este neurotransmi-

sor tiene una actividad moduladora muy importante sobre la dopamina y sus receptores. Aunque no se conoce con exactitud el sustrato neurobiológico del TDAH, la evidencia existente hasta el momento sugiere una participación muy activa en la génesis de este trastorno de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico del *circuito frontoestriatal*, esencial en las funciones ejecutivas (Castellanos, 2002; Barr, 2002). Dicha hipótesis está respaldada por el hallazgo de dificultades en las funciones ejecutivas de estos pacientes, sobre todo en la integración temporal, la memoria de trabajo y la inhibición. Además, estudios de resonancia magnética funcional y magnetoencefalografía han demostrado disminución de la activación en la corteza prefrontal derecha, el núcleo caudado y la corteza cingular anterior de estos pacientes (Faraone, 1998; Mediavilla, 2003).

Manifestaciones clínicas

El TDAH es una entidad que inicia en la niñez, continúa en la adolescencia y persiste en la edad adulta. A estos pacientes se les imposibilita mantener la atención durante periodos largos, omitiendo detalles y realizando errores por descuido, excepto cuando realizan actividades de su interés. De manera característica, hay ausencia de la modulación de la actividad motora, con alteración en el control de impulsos, verbales o motores, generando situaciones riesgosas. Cursan con alteración en procesos de inhibición, deficiente capacidad de esfuerzos, aversión a la espera, y desorganización de secuencias con alteración de memoria operativa (American Psychiatric Association, 1994; Cardo, 2005; Castellanos, 2002; Rappley, 2005).

La tipificación de los subtipos en ocasiones es confusa, en especial el subtipo inatento que puede no identificarse sino hasta finalizar la época escolar (Cardo, 2008). Para configurar el diagnóstico, estos síntomas deben estar presentes durante un periodo mayor a seis meses, con un inicio antes de los siete años, manifestarse en dos o más ambientes en los que se desenvuelva el niño, y afectar su funcionamiento familiar, escolar y/o social (Velasco, 2006; Steer, 2005).

Los síntomas pueden fluctuar, predominando uno u otro a través del tiempo; la inteligencia es normal o incluso superior al promedio (MTA Cooperative Group, 2004). Es común observar la asociación del TDAH con otras alteraciones neuropsiquiátricas como el trastorno oposicional desafiante, los trastornos del ánimo, la ansiedad, el trastorno disocial, los trastornos de aprendizaje y los tics (Rappley, 2005; Velasco, 2006; Holguin, 2007). En el grupo de niños que presentan TDAH y trastorno del aprendizaje se puede encontrar déficit en el funcionamiento ejecutivo, especialmente en el recuerdo libre del material verbal y memoria de trabajo (Martin *et al.*, 2008). Es importante tener en cuenta que un alto porcentaje de pacientes tiene antecedentes familiares de enfermedad neuropsiquiátrica, sobre todo TDAH, depresión, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, tics crónicos y ansiedad (Rappley, 2005; Steer 2005).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, basado en los criterios del DSM-IV. Se requiere la presencia de seis o más criterios positivos e inicio de síntomas antes de los siete años de edad durante un tiempo mínimo de seis meses (American Psychiatric Association, 1994; MTA Cooperative Group, 2004; Cardo, 2008). Las exploraciones física y neurológica no son suficientes para el diagnóstico; la historia clínica, la observación y el estudio de los antecedentes familiares son importantes para confirmar el diagnóstico. Para el diagnóstico, quien realiza la valoración debe estar familiarizado con el desarrollo y comportamiento normales del niño a determinada edad, y evaluar los síntomas en diferentes ambientes, así como conocer el diagnóstico diferencial. En el cuadro 30-13 se resumen los aspectos más importantes en el diagnóstico del paciente con TDAH. En el año 2007, la American Psychiatric Association recomendó utilizar los criterios del DSM-IV para el diagnóstico del TDAH (American Psychiatric Association, 1994; Castellanos, 2002; Rappley, 2005; Steer, 2005).

Diagnóstico diferencial. Es importante descartar la presencia de otras enfermedades médicas como hipertrófico, depresión, trastornos del sueño, psicosis infantil, hipomanía y ansiedad. Dentro de las entidades neuropsiquiátricas que con mayor frecuencia se confunde con el TDAH, se encuentran trastornos depresivos y ansiedad, que por error en el diagnóstico pueden ser tratados inadecuadamente o manejados parcialmente con estimulantes. A pesar de las múltiples alteraciones del aprendizaje, la memoria y el pensamiento, no se recomienda la realización de pruebas neuropsicológicas para el diagnóstico o seguimiento de estos pacientes. Igualmente, no están indicados los estudios de neuroradiología, el EEG o los estudios cerebrales funcionales (Rappley, 2005).

Comorbilidad neuropsiquiátrica en el paciente con TDAH

Un importante número de trastornos psiquiátricos coexiste con el TDAH. Una revisión sistemática de cinco estudios sobre comorbilidad en TDAH determinó una prevalencia de trastorno oposicional desafiante en 35%, de trastornos de la conducta en 25%, de enfermedad depresiva en 18%, de trastornos de ansiedad en 25.8%, y de trastornos de ansiedad y múltiples alteraciones en el 28% de estos pacientes (Rappley, 2005). Los problemas de aprendizaje son la causa más frecuente de consulta, encontrán-

Cuadro 30-13. Aspectos del enfoque diagnóstico en el paciente con TDAH

- Entrevista con los adultos que cuidan al niño
- Valoración del estado mental del menor
- Evaluación médica del estado de salud general y neurológico del menor
- Valoración cognitiva, de habilidades y desempeño del niño
- Uso de escalas de evaluación para padres y profesores
- Informes escolares y otras valoraciones adicionales de acuerdo a los hallazgos clínicos, incluyendo evaluación del lenguaje y la audición

dose fracaso escolar en 20 a 40% de estos pacientes, quienes presentan dificultades para leer y escribir desde las etapas tempranas de la vida. Las áreas del aprendizaje más afectadas son matemáticas, lenguaje, inglés y ciencias. Al parecer, estos problemas se relacionan con dificultad para mantener la atención sostenida (Martin Gonzalez, 2008; Holguin, 2007).

El trastorno bipolar está presente en cerca de 20% de estos pacientes, en quienes se asocia con mal rendimiento escolar y baja autoestima. Las alteraciones afectivas en edades tempranas pueden relacionarse con riesgo de aparición de enfermedad bipolar en la edad adulta. Los trastornos de conducta son frecuentes. De acuerdo con lo anterior, se calcula que cerca de 30 a 50% de los delinquentes jóvenes tienen el antecedente del diagnóstico de TDAH. Además, casi la mitad de los niños con diagnóstico de TDAH presentan signos tempranos de comportamiento antisocial.

La relación entre el consumo de sustancias y TDAH es compleja. El riesgo de usar sustancias aumenta en adolescentes y adultos. La persistencia de síntomas de TDAH y los antecedentes familiares son factores de riesgo para su desarrollo (Wilens, 2003). Aproximadamente 7% de los pacientes con TDAH presentan tics o síndrome de Tourette, y casi 60% de los pacientes con síndrome de Tourette tiene TDAH, lo cual sugiere la presencia de mecanismos etiológicos comunes y factores genéticos relacionados en pacientes con estas entidades (Castellanos, 2002; Rappley, 2005). Por último, se ha descrito que un número importante de adultos con diagnóstico de personalidad límite han presentado un cuadro clínico de TDAH durante su infancia (Philipsen, 2008).

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes debe ser multifactorial. Así, no solamente deben controlarse los síntomas, sino que debe proveerse educación para los compañeros y profesores de clase, asesoría en las relaciones interpersonales y apoyo en la transición a la vida adulta (American Psychiatric Association, 1994; Rappley, 2005; MTA Cooperative Group, 2004; Simons, 2007; Taylor, 2008). Los tres procedimientos disponibles para el tratamiento de estos pacientes son el farmacológico, las técnicas conductuales y las técnicas cognitivas o cognitivo-conductuales. La elección del tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas, del subtipo clínico de TDAH y de los trastornos comórbidos relacionados (Rappley, 2005).

Terapia conductual. Consiste en una amplia gama de intervenciones que tienen como meta la modificación del ambiente físico y social, con el fin de cambiar el comportamiento (Rappley, 2005). El entrenamiento a los padres consiste en enseñanza de técnicas específicas que les permiten manejar los comportamientos del niño. Estas técnicas incluyen consistencia de las reglas, disciplina justa, instrucciones claras, reforzamiento de comportamientos positivos y uso efectivo del castigo. Se ha demostrado la utilidad del entrenamiento a los padres en la terapia conductual y en el salón de clases (MTA Cooperative Group, 2004; Simons, 2007; Wilens, 2003; Taylor, 2008).

Terapia cognitivo-conductual. Incluye el reforzamiento positivo en la escuela y la casa. La respuesta adecuada a este tipo de intervención se evalúa de acuerdo a los llamados de atención en clase, las citaciones y el informe disciplinario, la productividad en las tareas y el desarrollo en otras actividades (MTA Cooperative Group, 2004).

Farmacoterapia. La decisión de iniciar farmacoterapia se basa en la respuesta a la terapia conductual y en la intensidad de los síntomas. Se deberán analizar los riesgos y beneficios de la farmacoterapia, los efectos adversos de los diferentes fármacos, así como las expectativas del paciente y de su familia. Antes de iniciar el tratamiento, los padres y los pacientes escolares y adolescentes deben conocer los objetivos del tratamiento, y los efectos secundarios de la medicación escogida. Se recomienda realizar una prueba terapéutica durante un mínimo de seis semanas y valorar los resultados con la familia, el paciente y la escuela (Taylor, 2008). La intervención farmacológica se debe iniciar cuando los síntomas ponen en riesgo la integridad física o psicológica del paciente o de las personas a su alrededor, en especial cuando la impulsividad es una manifestación predominante (MTA Cooperative Group, 2004; Simons, 2007; Wilens, 2003; Taylor, 2008; Miller-Horn, 2008). La utilización de fármacos en preescolares no se recomienda, al menos que haya criterios suficientemente fundamentados para iniciar este tipo de tratamiento (Taylor, 2008; Miller-Horn, 2008).

Fármacos psicoestimulantes. Es importante recordar que antes de iniciar tratamiento con psicoestimulantes, debe realizarse un electrocardiograma. En aquellos pacientes con antecedente personal o familiar de enfermedad cardíaca o muerte súbita, o con anomalías en el estudio cardiovascular, se recomienda no utilizar este tipo de fármacos (Taylor, 2008).

El metilfenidato ha demostrado ser un fármaco seguro, con una buena tolerancia y una respuesta positiva en cerca de 80% de los pacientes. Este medicamento se une al transportador de dopamina, inhibiendo de esta manera su recaptación. Además de esto, el metilfenidato también bloquea el transporte de noradrenalina a nivel de la neurona presináptica (Simons, 2007; Wilens, 2003; Barton, 2005). Se ha descrito que el uso de metilfenidato durante más de dos años en pacientes con diagnóstico de TDAH disminuye de manera significativa la incidencia del uso de sustancias psicoactivas (Rappley, 2005; Steer, 2005; Rugino, 2003; Taylor, 2008; Miller-Horn, 2008).

Múltiples estudios han demostrado la efectividad del metilfenidato en el control de la inatención, la hiperactividad y la impulsividad en el paciente con TDAH. En estos pacientes se ha documentado mejoría en el desempeño académico y en el comportamiento, con disminución en las actitudes agresivas y oposicionales, así como de la irritabilidad y ansiedad. En el área de la escritura mejora la legibilidad y la calidad del grafismo. La dosis establecida en la mayor parte de los estudios para tratar las manifestaciones del TDAH es de 0.3 a 0.5 mg/kg/dosis. Su vida media es de 2 a 4 h, por lo que se necesita repartir la dosis varias veces al día de acuerdo a los requerimientos del paciente (Guevara, 2001; Taylor, 2008). Los efectos

colaterales incluyen disminución del apetito, pérdida de peso, cefalea, insomnio, tics motores, y dolor abdominal (Guevara, 2001).

El clorhidrato de metilfenidato es una nueva forma de liberación controlada. Una dosis única diaria de este fármaco provee una concentración plasmática sostenida a través de 12 h al día, proporcionando un perfil de seguridad y eficacia comparado con el metilfenidato de liberación inmediata (Taylor, 2008; Miller-Horn, 2008; Wolraich, 2001). El metilfenidato de liberación sostenida es una alternativa útil para el tratamiento de quienes requieren una dosis constante durante el día por la intensidad de los síntomas o en quienes el tiempo de acción del fármaco en su presentación simple es demasiado corto (Miller-Horn, 2008; Wolraich, 2001).

Fármacos no psicoestimulantes. La atomoxetina, un inhibidor selectivo del transporte de la noradrenalina, es un fármaco no estimulante indicado para el tratamiento de pacientes mayores de seis años de edad, adolescentes y adultos (Barr, 2002; Rappley, 2005; Barton, 2005). Este medicamento aumenta la concentración de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal, sin incrementar la concentración de dopamina en el núcleo accumbens. La dosificación es una vez al día. Tiene riesgo bajo de abuso, y una eficacia similar al metilfenidato (Wilens, 2003; Barton, 2005; Taylor, 2008). El modafinil puede ser de beneficio cuando la anorexia limita el uso de psicoestimulantes. Es útil en pacientes con trastornos del sueño (narcolepsia) asociados al TDAH (Barton, 2005; Rugino, 2003; Miller-Horn, 2008).

La clonidina, la cual disminuye el tono noradrenérgico en el locus ceruleus, es útil para el tratamiento de ciertos grupos de niños con TDAH en quienes puede utilizarse en combinación con otros fármacos. Se recomienda el uso de clonidina como segunda línea de tratamiento en pacientes con TDAH debido a sus efectos secundarios. Algunos estudios han demostrado que la efectividad de la clonidina es similar a la del metilfenidato. También se ha informado su eficacia y seguridad en pacientes con comorbilidades como tics, autismo y trastornos de la conducta. La dosis sugerida es de 0.1 a 0.3 mg/día. Se ha demostrado que la clonidina es efectiva en pacientes con retardo mental e hiperkinesia (Conners, 1999).

Los antidepresivos tricíclicos (desipramina) también son efectivos para el tratamiento de estos pacientes, en especial de aquellos con intolerancia al metilfenidato. Los resultados de los estudios que comparan los estimulantes con los antidepresivos tricíclicos no son uniformes (Guevara, 2001).

La pemolina también ha demostrado ser útil para el tratamiento de estos pacientes. Aunque su mecanismo de

acción no ha sido completamente esclarecido, se ha postulado que afecta la liberación presináptica y bloquea la recaptación de dopamina. La pemolina ha demostrado un efecto favorable cuando se compara con metilfenidato y dexanfetamina en la atención de pacientes con TDAH; sin embargo, su toxicidad hepática limita su uso (Markowitz, 2001).

El bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina, ha demostrado ser útil para el tratamiento de pacientes con TDAH, sobre todo en aquellos con trastornos del humor asociados. No se conocen efectos adversos a largo plazo. Se encuentra indicado para el tratamiento del abuso en el consumo de alcohol y nicotina en adolescentes y adultos jóvenes (Simons, 2007; Barton, 2005; Miller-Horn, 2008).

Medicina alternativa y complementaria. El uso de preparaciones herbales para el tratamiento del paciente con TDAH se ha planteado como una alternativa para tratar las alteraciones del sueño asociadas a dicho trastorno (Weber, 2008). Además, se ha planteado que la deficiencia de hierro con o sin anemia puede producir efectos en la atención y la cognición. No obstante, se dispone de poca evidencia que sugiera que el complemento de dietas con vitaminas o minerales extra sea efectivo. La complementación de ácidos grasos no se recomienda (Taylor, 2008).

La dieta en el paciente con TDAH se ha centrado en la disminución o la eliminación del azúcar y en la supresión de salicilatos artificiales y naturales (Weber, 2008). Debe recordarse que estudios controlados han demostrado que los cambios en la dieta no son efectivos para el tratamiento de estos pacientes. No se recomienda la eliminación de colorantes en la dieta; en el caso de que algún alimento de la comida diaria aumente la hiperactividad, se debe realizar una prueba terapéutica durante lo menos seis semanas con el fin de registrar con escalas la disminución en la hiperactividad, la inatención y la impulsividad (Taylor, 2008).

Pronóstico

Se estima que un porcentaje importante de pacientes diagnosticados con TDAH en la infancia persiste con síntomas en la adolescencia (40 a 60%) y en la edad adulta (66%; Barton, 2005; Rugino, 2003). Aunque el riesgo de farmacodependencia es seis veces mayor en estos pacientes que en la población general, tratamiento farmacológico e intervención escolar pueden lograr que 60% de los pacientes progresen con un adecuado desempeño general (Rugino, 2003).

REFERENCIAS

Adornato BT, Berg B: Diencephalic syndrome and Von Recklinnhausean's disease. *Ann Neurol* 1977;2:159.

Al Jaralah A, Al Rifai MT, Riela AR, Roach ES: Non traumatic brain hemorrhage in children etiology and presentation. *J Child Neurol* 2000;15:284-9.

Altman NR: Tuberculous Sclerosis. Characteristics in CT and MRI. *Radiology* 1988;(2):167.

Aminoff MJ: *Electrodiagnosis in clinical neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1992:112-18.

- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C., 1994.
- Andes WA, Wulf K, Smith WB: Head trauma in hemophilia: a prospective study. *Arch Intern Med* 1984;144:1981-3.
- Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V *et al.*: High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994;94:500-503.
- Aoyagi M, Fukai N, Yamamoto M, Nakagawa K, Matsushima Y *et al.*: Early development on intimal thickening in superficial temporal arteries in patients with moyamoya disease. *Stroke* 1996;27:1750-4.
- Arzimanoglu A: Epilepsies with predominantly myoclonic Seizures. En: *Aicardi's Epilepsy in children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:58-80.
- Arzimanoglu A: Optimal use of lamotrigine in clinical practice. *Rev Neurol* 2007;157:525-36.
- Arroyo H, Tamer I: Enfermedad cerebrovascular en la infancia. *Rev Neurol* 2002;34:133-44.
- Ars E, Serra E, Garcia J *et al.*: Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type I. *Human Mol Genet* 2000;9:237-47.
- Asano E, Chugani DC, Muzik O *et al.*: Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunctions. *Neurology* 2001;57: 1269-77.
- Ballard J, Novak K: A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born. *J Pediatr* 1979;95:769-74.
- Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W: The norepinephrine transporter gene and THDA. *American Journal of Medical Genetics* 2002;114:225-59.
- Barrickman E: Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1995;34 (5): 649 -52.
- Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA, Clancy RR: Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol* 1992;8:112-6.
- Barton J: Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2005; 90:i26-i29.
- Bauer M: Neurofibromatosis. *Int. Pediatr* 1990;4:2(suppl):56-58.
- Behrman R, Kliegman D, Jenson H: *Nelson Textbook of pediatrics. Growth and Development*. Philadelphia: W.B Saunders, 2007:122-56.
- Berg AT, Shinar S: The contributions of epidemiology to the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol* 1994;(suppl 2):19-26.
- Berg BO: Neurocutaneous syndromes: Phakomatoses and Allied Conditions. En: *Pediatric Neurology. Principles and practice*. 2nd ed. Swaiman KF (ed.). St Louis: Mosby, 1994: 1045-1060.
- Bernstein J, Robbins TO: Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:36.
- Bisler J, McCormack F, Young L *et al.*: Sirolimus for angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *NEJM* 2008;358:140-51.
- Bourgeois BF: Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000;41:1057-8.
- Braun J, Kahn R, Froehlich T *et al.*: Exposure to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006;114:1904-9.
- Brewer VR, Moore B, Hiscock M: Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis. *J Learn Disabil* 1997; 30:521-33.
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Teleger CH: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-6.
- Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ: Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease-a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
- Burrows PF, Robertson RL, Barnes PD: Angiography and the evaluation of cerebrovascular disease in childhood. *Neuroimaging Clin N Am.* 1996;6:561-88.
- Bye A: Neonate with benign familial neonatal convulsions: recorded generalized and focal seizures. *Pediatr Neurol* 1999;10:164-5.
- Campos C J: Neurología evolutiva de la prematuridad. *Acta Pediátrica Española* 1970;327:175-208.
- Capovilla, G: Benign idiopathic partial epilepsies in infancy. *J Child Neurol* 2001;16:874-81.
- Carey W: Validity of parentela; assessments of development and behavior. *Am J Dis Child* 1982;136:97-106.
- Cardo E, Servera C: Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2008;46:365-72.
- Comi A: Sturge-Weber syndrome and epilepsy: Na argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Ver Neurother* 2007;7:951-6.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jazwisk S: Tuberous sclerosis. *The Lancet* 2008;372:656-68.
- Cupido C, De Veber G, Adams M: On behalf of the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. A prospective clinical study of congenital heart disease in pediatric stroke. *Ann Neurol* 1996;40:45-52.
- Cardo E, Servera-Barceló M: Prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2005;40: S11-5.
- Castellanos FX, Acosta MT: El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol* 2002;35:1-11.
- Cavalleri G, Wally N, Soranzo N *et al.*: A multicenter study for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:706-12.
- Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P, Tardieu M: Stroke in childhood; outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000;15:350-6.
- Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Landrieu P, Sebire G: Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. *J Child Neurol* 1998;13:27-32.
- Chan AK, De Veber G: Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:301-8.
- Chávez TR: *Neurodesarrollo neonatal e infantil*. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 2003:32-42.
- Chahine L: Benign pediatric location-related epilepsies. *Epileptic Disord* 2006; 8(3):169-83.
- Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR *et al.*: Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 2000;107:97-114.
- Choueiri R: Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatr Neurol* 2001;24:37-43.
- Clark JTR: Storage syndrome and dimorphism. En: *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 2nd ed. Edinburg: Cambridge University Press, 2002:134-68.
- Collins J, Tudor C, Leonard J *et al.*: Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective open label trial. *J Child Neurol* 2006;21:53-57.
- Comings DE: Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:50-83.
- Connor DF *et al.*: Clonidine for the treatment of hyperkinesias in mental retardation. *J of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:1551-9.
- Datta A, Han C, Sahin M: Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2008;23: 268-73.
- De Veber GA, Adams M, Andrew M and Canadian Pediatric Neurologists: Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Can J Neurol Sci* 1995;22(S1): s24.
- De Veber G, Cham A, Monagle P, Marzinotto V, Armstrong D, Massicotte P, Leaker M, Andrew M: Anticoagulation Therapy in Pediatric Patients with Sinovenous thrombosis. A cohort study. *Arch Neurol* 1998;55:1533-7.
- De Veber: Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(6):567-73.

- Deona T:** Rolandic epilepsy. *Epilepsy disord* 2006;2(suppl 1):S59-61.
- Donna M:** Trastornos madurativos del aprendizaje: Claves para su diagnóstico y tratamiento. *Pediatrics in Review* 1996;17:284-90.
- Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V:** Optimality scores for the neurologic examination of the term newborn. *J Pediatr* 1998;133:406-16.
- Dulac O:** Epileptic syndromes in infancy and childhood: recent advances. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 1):S51-S57.
- Durner M:** Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence of major susceptibility gene and modifying genes influencing seizure type. *Ann Neurol* 2006;49:328-35.
- Dwivedi KN, Banhatti RG:** Attention deficit/hyperactivity disorder and ethnicity *Arch Dis Child* 2005;90(Suppl 1):i10-i12.
- Echenne B:** Are idiopathic generalized epilepsies of childhood really benign? *Epileptic Disord* 2001;3:S167-72.
- Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA:** A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J. child Psychol Psychiatry* 1995;36:775-85.
- Elmsiit S, Gardiner RM:** Epilepsy and the New Genetics. En: RJ Porter, D Chadwick (eds.). *The Epilepsies 2*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997:49-70.
- Eluvanthehal T, Behen M, Chugani H, Janesse J et al.:** Cerebellar lesion in tuberous sclerosis complex: Neurobehavioral and neuroimaging correlates. *J Child Neurol* 2006;21:846-51.
- Engel J:** ILAE Commission Report: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Espinosa C, Gonzalez P, Palau F:** Autosomal recessive cerebellar ataxias. Their classification, genetic features and pathophysiology. *Rev Neurol* 2005;41:409-22.
- Espinosa E, Acosta MT, Hernández E:** Examen del recién nacido, prematuro y de neurodesarrollo. En: *Trastorno del Neurodesarrollo y aprendizaje*. Espinosa E. (ed.) Bogotá: Esquemas Publicitarios, 1999:48-54.
- Espinosa E:** Epilepsias Benignas de la Infancia. En: *Neuroepidemiología*. Bogotá: Editorial Guadalupe, 2001:378-385.
- Ess K:** Neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol*.2006; 13:37-42.
- Ewen J, Comi A, Kossoff E:** Myoclonic atstatic epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome. *Ped Neurol* 2007;36:115-7.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J:** Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48: 589-601.
- Faraone SV, Biederman J:** Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44: 951-8.
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC.** Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18:1-16.
- Feucht M, Brantner S, Scheidinger H:** Migraine and stroke in childhood and adolescence. *Cephalgia* 1995;15:26-30.
- Freeman J:** Benign epilepsy of childhood: a speculation and its ramifications. *Pediatrics* 1987;79: 864-8.
- Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS:** Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001;57:1155-60.
- Ganesan V, Mc Shane MA, Liesner R, Cookson J, Hann F, Kirkham FJ:** Inherited prothrombotic states and ischemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:508-11.
- Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ:** Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol*. 1999;20:38-42.
- Ganesan V, Prengle M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ:** Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53:167-73.
- Gastaut H:** A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalograph* 1982;13:13-22.
- Genton P:** Do carbamazepine and fenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2007;55:1106-09.
- Gerilyn J, Snyder S, Narayanan V:** Genetic aspects of neurocutaneous disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13:42-7.
- Gervasini G, Bentivegna A, Venturin M et al.:** Tandem duplication of the NF1 gene detected by high -resolution Fish in the 17q11.2 region. *Human Genet* 2002;110:314-21.
- Gessel A, Amatruda C:** *Diagnóstico de desarrollo normal y anormal del niño*. Buenos Aires: Paidós, 1979:25-36.
- Glascoe F:** Can clinical judgment detect children with speech-language problems? *Pediatrics* 1991;87:317-22.
- Gobbi G, Boni A et al.:** The spectrum of idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 (suppl):62-6.
- Gokben S, Tosum A, Bayram N, Serdaroglu G et al.:** Arterial ischemic stroke in childhood: Risk factors and outcome in old versus new era. *J Child Neurol* 2007;22:1204-8.
- Golomb M, Bhuwam P, Chandon S et al.:** Cerebral palsy after perinatal arterial stroke. *J Child Neurol* 2008;23:279-86.
- Gomez MR:** Neurologic and psychiatric features. En: Gomez MR (ed.). *Tuberous Sclerosis*. New York: Raven Press 1988: 21-36.
- Graf W, Milstein J, Sherry D:** Stroke and mixed connective tissue disease. *J Child Neurol*. 1993;8:256-9.
- Guevara J, Stein M:** Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2001;323:1232-5.
- Habek M, Brinar V, Rados M:** Brain MRI abnormalities in ataxia telangiectasia. *Neurologist* 2008;14:192-5.
- Hack GW, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, Von Kummer R:** "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
- Hannon KE:** Pial synangiosis for treatment of moyamoya syndrome in children. *ARN J* 1996;64:540-64.
- Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY:** Iron deficiency: a cause of stroke in infant and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50-3.
- Hirsch E:** New insights into the clinical management of partial epilepsies. *Epilepsia* 2000;41(S5):S13-S17.
- Hirtz D, Berg A, Bettis D et al.:** Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure. Report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology and Practice Committee of the Child Neurology Society. Appendix A of Continuum epilepsy 2002;157-166.
- Hodelin R, Fuentes D:** Hemangioblastomas en la enfermedad de Von Hippel-Landau. *Rev Neurol* 2000;30:99-106.
- Holguin J, Osio O, Sanchez Y et al.:** Comorbilidad del trastorno de hiperactividad con el déficit de atención en una muestra poblacional de niños y adolescentes escolares. *Sabaneta, Colombia: Iatreia* 2007;20:101-10.
- Huang LT, Hsiao CC, Weng HH, Lui CC:** Neurologic complications of pediatric systemic malignancies. *J Formosa Med Assoc* 1996;95:209-12.
- Huntsman R, Sinclair B, Richer L:** Tuberous sclerosis with open lipped schizencephaly. *Pediatric Neurol* 2006;34: 231-4.
- Hyman MH, Whittemore V:** National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000;57:662-5.
- Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M et al.:** Paternal origin of new mutations in Neurofibromatosis. *Nature* 1990;343: 558-9.
- Janz D:** Juvenile myoclonic epilepsy. En: *Comprehensive epileptology*. 1st ed. New York: Raven Press, 1991:171-85.
- Jordan L:** Stroke in childhood. *The neurologist* 2006;12:94-102.
- Juhász C, Lai C, Behen M et al.:** White matter volume as a major predictor of cognitive function in Sturge-Weber syndrome. *Arch Neurol* 2007;64:1169-74.
- Jeste S, Sahen M, Bolton P et al.:** Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2008;23:520-5.
- Kaleyias J, Khurana D, Valencia I, Legido A, Kothare S:** Benign partial epilepsy in infancy: Myth or reality?. *Epilepsia* 2006;47:1043-9.

- Kandt R:** Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: The two most common neurocutaneous diseases. *Neurol clinic N Am* 2002;20:941-64.
- Kayyali H, Abdelmoity A, Morris C:** Cerebral venous after immune thrombocytopenic purpura. *J Child Neurol* 2008;23:325-30.
- Kipling M, Bohnort E:** Disadvantaged low-birth-weight children more likely to have attention problems. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1080-6.
- Kossoff E, Balasta M, Hatfield L, Lehnann C et al.:** Self reported treatment pulteras in patients with Sturge Weber syndrome and migraines. *J Child Neurol* 2007;27:720-6.
- Krab L, Aarsen F, Goede-Balder A et al.:** Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child Neurol* 2008;23:1002-10.
- Krab L, Bolders A, Aarsen F, Saskia M et al.:** Effect of sinvastin on cognitive functioning in children with Neurofibromatosis type 1. *Jama* 2008;300:287-94.
- Kylan J, Hirtz D, De Veber G:** Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;19:1-10
- Lada C:** A study of patients with Panayiotopoulos syndrome, common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia* 2003;44(1):81-8.
- Lannaccone ST, Rosenberg RN:** Principles of Molecular genetics and neurologic diseases. En: *Principles of Child Neurology*. Berg BO (ed.). International edition Mc Graw-Hill, 1996:496-498.
- Leaker M, Massicotte MP, Brooker L, Andrew M:** Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Throm Haemost* 1996;76:132-4.
- Leppert M:** Benign familial neonatal epilepsy with mutations in two potassium channel genes. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(2):143-7.
- Lispi M:** Benign partial epilepsy in infancy: sporadic versus familial forms. *Ann Neurol* 2001(S1):S102.
- Lynch JK, Hirtz D, De Veber G, Nelson KB:** Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood stroke. *Pediatrics*. 2002;109:116-23.
- Lynch JK:** Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129-38.
- Lyczkowski D, Conant K, Pulsifer M, Jarret D et al.:** Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2007;22:1348-56.
- Maeterns O, De Schepeper S, Vandesompele J, Brems H et al.:** Molecular dissection of isolated diseases features in mosaic neurofibromatosis type I. *Am. J. Human Genet* 2007;81: 243-51.
- Malacanne M:** Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence of genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;68:1521-6.
- Marden F, Putman C, Grant J et al.:** Moyamoya Disease. *Pediatr Neurol* 2008;38:130-2.
- Maria LB, Mc Cann K, Reach D, Gutman A:** Tuberous sclerosis complex: Pathogenesis, diagnosis, strategies, therapy and future. *J Child Neurol* 2004; 19:632-42.
- Markowitz J, Kennerly S:** Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical pharmacokinetics* 2001;40:753-772.
- Mart-Bonmati I, Menor F, Dosda R:** Tuberous sclerosis: Differences between cerebral and cerebellar cortical tuber in a pediatric population. *AJNR* 2000; 21:557-60.
- Martin GR, Gonzalez P, Izquierdo I et al.:** *Rev Neurol* 2008; 47:225-30.
- Mediavilla GC:** Neurobiología del trastorno de hiperactividad. *Rev Neurol* 2003;36:555-65.
- Menovsky T, Van Overbeeke JJ:** Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special reference to treatment. *Eur J Pediatr* 1997; 156:741-746.
- Miller-Horn J, Kaleyas J, Valencia I et al.:** Efficacy and tolerability of ADHD medications in a clinical practice. *J Pediatr Neurol* 2008;6:5-10.
- Moser FG, Miller ST, Bello JA et al.:** The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from cooperative study of sickle cell disease. *Am J Neuroradiol* 1996; 17:965-72.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-61.
- Navelet Y:** A propos du syndrome des convulsions neonatales du 5 eme jour. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1998;11: 390-6.
- Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM:** Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998;44:665-75.
- Nowak-Gottl U, Günter G, Kurnik K, Strater R, Kirkham F:** Arterial ischemic stroke in neonates, infants and children: an overview of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29: 405 -414.
- Neubauer B:** Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy. Linkage to chromosome 15. *Neurology* 1998;51: 1608-12.
- Oguni H:** Study on early onset benign occipital seizure syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:312-8.
- Okumura A:** Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47:181-5.
- Opeskin K, Waterston J, Nirenberg A:** Ataxia telangiectasia with long survival. *J Clin Neurosci* 1998;5:471-3.
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tañan AR:** Juvenile myoclonic epilepsy: a 5 year prospective study. *Epilepsia* 1994;35: 285-296.
- Panayiotopoulos C:** Panayiotopoulos syndrome. *Lancet* 2001;358: 68-9.
- Panayiotopoulos C:** Juvenile myoclonic epilepsy: a 5 years prospective study. *Epilepsia* 1999;35:285-96.
- Panayiotopoulos C:** Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989;25:391-7.
- Panayiotopoulos C:** Juvenile myoclonic epilepsy: an autosomal recessive disease. *Ann Neurol* 1989;25:440-3.
- Pascual CI, Pascual PS, Velázquez R:** Sturge Weber Syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:301-7.
- Pellai J, Sperling M:** EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 (suppl 1):14-22.
- Philipsen A, Limberge M, Lieb K et al.:** Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2008,192: 118-23.
- Pineda D, Ardila A, Rosselli M et al.:** Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in 4-17 year old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 1999;27:455-62.
- Planche C, Blanco P:** Infant growth and development. *Pediatric Review* 1997; 18:224-42.
- Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE:** Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) Colombiano. *Rev. Panam Salud Pública* 2003;14:104-111.
- Preiser SA, Davenport CB:** Multiples neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) and its inheritance; with description of a case. *Am J Med Sci* 1986;156: 507-14.
- Quiroz J, Schragger L:** *Lenguaje, aprendizaje y psicomotricidad. En desarrollo Psicomotor*. Buenos Aires: Panamericana, 1981:53-72.
- Rappley M:** Attention Deficit-Hyperactivity Disorders. *New England Journal of Medicine* 2005;352(2):165-173.
- Rivkin M, Volpe J:** Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Semin Neurol* 1993;13:30.

- Roach S, Sparagana S: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:643-9.
- Roach ES, Riela A: *Stroke in children Continuum Parte A*. American Academy of Neurology. Lippincott Williams Wilkins, 2000:195-109.
- Roach ES, de Veber G, Riela A, Wiznitzer M: Recognition and Treatment of Stroke in Children. *Semin Ped Neurol* 2000;7:309-17.
- Rosman NP, Wu JK, Caplan LR: Cerebellar infarction in the young stroke. *Pediatrics* 1992; 23:763-766.
- Ruggia R: Evaluación neurológica del recién nacido. *Rev. MED Uruguay* 1989; 5:45-51.
- Rydz A, Shevell M: Developmental screening. *J Child Neurol* 2005;20: 4-21.
- Rugino TA, Tosano E: Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2003;29: 136-42.
- Santos MA, Riberio A, Tavares D: Outcome in absence epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 6):51-3.
- Schlack L: Desarrollo Neurológico infantil. Manual de pediatría. Escuela Chilena de Pediatría. Santiago de Chile, 2001: 22-40.
- Sebire G, Myer L, Chabrier S: Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. *Ann Neurol* 1999;45:679-80.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders D: Cerebral venous sinus thrombosis in Children: Risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128:477-89.
- Serratos JM, Delgado-Escueta AV, Medina MT *et al.*: Clinical and genetic analysis of a large pedigree with juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39:187-195.
- Sherwin A: Absence Seizures En: Morselli's Antiepileptic drug therapy in pediatrics. New York: Raven Press, 1993:153-61.
- Sheth R, Gidal B: Optimizing epilepsy management in teenagers. *J Child Neurol* 2006; 21:323-9.
- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K *et al.*: Von Hippel-Lindau disease: Clinical features of tumors and treatment. *J Clin Oncol* 2006;36:337-43.
- Sigal L: The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. *Medicine* 1987;66:157-80.
- Simons T, Tervo R: The effects of methylphenidate on the classroom behavioral of elementary school. *J Child Neurol* 2007;22:89-94.
- Sinclair B, Unwach H: Absence epilepsy in childhood. *J Child Neurol* 2007;22: 799-802).
- Steer C: Managing attention deficit/hyperactivity disorder: unmet needs and future directions. *Arch Dis Child* 2005;90:i19-i25.
- Swaiman KF: Lissosomal disease. En: Swaiman KF, Aswal S. *Pediatric Neurology, Principles and practice*. 3th ed. Editorial Mosby, 2003:438-82.
- Tao K: Hyperactivity and attention deficit disorder syndromes in China. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31: 1165-6.
- Tassinari C: Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. En: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2nd ed. London: John Libbey, 1992:245-56.
- Tavani F, Zimmerman R, Berry G *et al.*: Ataxia telangiectasia: The pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology* 2003;45:315-9.
- Taylor E, Kendal T, Asherson P *et al.*: NICE-Clinical Guideline 72-Attention deficit hyperactivity disorder. 2008.w.w.w.dh.gov.uk.
- Taylor AM, Byrd P: Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol.* 2005;58:1009-15.
- Thiele E: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-6.
- Tovia E, Goldberg SH, Shahar E: Outcome of children with juvenile absence epilepsy. *J Child Neurol* 2006;21:766-8.
- Truhan A, Filipek P: Magnetic resonance imaging role in the Neuroradiologic evaluation of Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis and Sturge Weber disease. *Arch Dermatol*, 1993;129:119-126.
- Vadlamundi L: Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter collaboration. *Epilepsia* 2006; 47(3): 550-5.
- Valzone A, Rizzo R, Gaglioli A *et al.*: Lack of evidence for association between D2S124 and D2S111 polymorphisms of the SCN2A gene and idiopathic generalized Epilepsy. *J Child Neurol* 2007;22:907-10.
- Van Slechtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B *et al.*: Interaction between hamartin and tuberlin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet* 1987; 7:1053-7.
- Velasco H, Fajardo A, Julio A, Mancilla N, Casas G, Espinosa E, Prieto JC: Estudio piloto de fenotipificación de una muestra de pacientes con Trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TDAH) en población bogotana. Tesis de Grado. Postgrado Neurología Pediátrica - Genética Humana, 2006.
- Vento M: Asensio M. Oxidative stress in asphyxiated term infants. *J Pediatrics*. 2003;142:221-2.
- Vigebano F: Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992;151:608-712.
- Volpe J: Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: W Saunders, 2007:95-124.
- Von-Recklinghausen F: Über die multiplen fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Berlin: A. Hirschwald, 1982:15-32.
- Wasay M, Dai A, Ansari M, Shaikh Z, Roach E: Cerebral venous sinus thrombosis in children: A multicenter cohort from the United states. *J Child Neurol* 2008; 23:26-31.
- Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH: Nonrandomized Comparison of Local Urokinase Thrombolysis versus Systemic Heparin Anticoagulation for Superior Sagittal Sinus Thrombosis. *Stroke*. 2001;32: 2310-7.
- Watanabe K: Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia* 1993;34:635-8.
- Webb DW, Fryer AE, Osborne JP: Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:146-55.
- Weber A, Egelhoff JC, Mc Kellop JM *et al.*: Autism and the cerebellum: Evidence from tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 2000;30:511-6.
- Weber W, Vander Stoep D, Mc Carty R *et al.*: Hyperiricum perforatum (St John wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescent: a randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:2685-7.
- Wilens T, Faraone S, Biederman J, Gunawardene S: Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85.
- Wirrell EC: Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998;9(Suppl 4):S32-S41.
- Wolf P: Epilepsy with grand mal on awakening. En: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 1st ed. London: John Libbey, London, 1992:329-41.
- Wolraich M: Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108: 883-91.
- Yang M: Newborn neurologic examination. *Neurology* 2004; 13:62-7.
- Yeung M, Khan KA, Shuaib A: Transcranial doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischemic attacks. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1996;61:445-9.

Neuroepidemiología

Violeta Díaz Tapia, Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez

INTRODUCCIÓN

La neuroepidemiología puede definirse como la ciencia que estudia las enfermedades neurológicas y los factores que determinan su distribución y frecuencia en la población (epidemiología descriptiva), así como los factores biológicos, sociales y culturales determinantes de la enfermedad (epidemiología analítica). Es importante para el neurólogo tener conocimientos epidemiológicos apropiados que le permitan dirigir su práctica clínica diagnóstica y terapéutica, incluyendo la evaluación de la relación costo/beneficio de cada decisión médica. El método epidemiológico aplicado a la práctica clínica diaria genera la toma de decisiones más adecuadas, para evitar en lo posible la negligencia profesional y el desperdicio de recursos (Cowan *et al.*, 2000).

La observación clínica se basa en signos y síntomas, en datos de exploración y de laboratorio, y en aspectos epidemiológicos. Mediante el uso de "criterios", estas observaciones se convierten en categorías, lo que permite compararlas bajo diferentes circunstancias. Los criterios se transforman en operacionales cuando contienen el procedimiento de su aplicabilidad para la decisión a tomar. Al respecto, Sackett (Sackett DL *et al.*, 1985), definió la epidemiología clínica (ECL) como una ciencia básica de la medicina clínica útil para la instrumentación de las medidas clínicas, muchas de ellas subjetivas. En la primera parte de este capítulo se analizarán algunos conceptos epidemiológicos básicos que el neurólogo clínico debe manejar con familiaridad. En la segunda parte, se estudiarán algunos aspectos epidemiológicos de las enfermedades neurológicas más frecuentes.

establecer lo que se considera "normal" y "anormal". Al respecto existen criterios estadísticos, clínicos y operativos de normalidad. Los criterios estadísticos definen la normalidad en función de algunos valores, por ejemplo, fijar el percentil 90 o 95 como límite de normalidad. Los criterios clínicos diferencian la normalidad de la anormalidad de acuerdo con un periodo asintomático y otro sintomático en la historia clínica del paciente. Los criterios operativos permiten establecer el riesgo y el beneficio de la adecuada intervención de normas higiénicas o terapéuticas (p. ej., el efecto de un control apropiado de la presión arterial en la incidencia de la enfermedad cerebrovascular).

VALIDEZ Y EXACTITUD

En términos generales, la validez de un estudio se define como su capacidad para distinguir entre quien tiene la enfermedad y quien no la tiene. La exactitud es la capacidad de una prueba de producir un valor y una clasificación verdaderas de las muestras que se encuentran bajo estudio. Un ejemplo es la capacidad de una prueba de tamizaje para la detección de pacientes con hipertensión arterial (validez), lo cual se logra sólo con una medición verdadera de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, y con una clasificación adecuada de los pacientes en hipertensos y normotensos (exactitud). En general, la disminución en la exactitud de una prueba se debe en la mayor parte de los casos a un tipo de error experimental llamado sesgo.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La validez tiene dos componentes: sensibilidad y especificidad. La sensibilidad se define como la propiedad de una prueba para identificar de manera correcta a aquellos individuos con una enfermedad o condición específica, en tanto que la especificidad es la capacidad para identificar de manera correcta a aquellos individuos quienes no tienen una enfermedad o condición determinada.

CONCEPTOS BÁSICOS DE EPIDEMIOLOGÍA PARA EL NEURÓLOGO CLÍNICO

DEFINICIÓN DE NORMALIDAD

La definición de normalidad es importante para determinar que es un "caso". El objeto del estudio de la ECL es

Basados en esta información es posible calcular la tasa de falsos positivos, la tasa de falsos negativos, la exactitud, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de un método diagnóstico (figura 31-1). La tasa de falsos positivos se define como la proporción de falsos positivos entre la población de sujetos sin la enfermedad. Por el contrario, la tasa de falsos negativos es la proporción de falsos negativos entre los individuos con la enfermedad. La exactitud de una prueba se define como la proporción de resultados verdaderos entre todos los resultados de la prueba. El valor predictivo positivo es la proporción de verdaderos positivos entre todos los positivos, en tanto que el valor predictivo negativo es la proporción de verdaderos negativos entre todos los negativos. Finalmente, las curvas de las características operativas para el receptor (curvas COR) son ilustraciones gráficas de las diferencias entre la sensibilidad y la especificidad de dos pruebas diagnósticas con el propósito de comparar su efectividad y su validez. Para diagramar estas curvas, los valores de las tasas de falsos positivos (especificidad) se colocan en el eje x , en tanto que los valores correspondientes a las tasas de verdaderos positivos (sensibilidad) se colocan en el eje y .

VARIABLES DEPENDIENTES, INDEPENDIENTES Y DE CONFUSIÓN

Antes de estudiar la formulación de hipótesis y el error estadístico, es importante definir los distintos tipos de variables. Una variable independiente es aquella que el investigador puede introducir o extraer para así demostrar su efecto sobre una variable dependiente (p. ej., el uso de cigarrillos en el estudio de la relación entre el tabaquismo y la enfermedad cerebrovascular). Por el contrario, una variable dependiente es aquella que puede estar pre-

sente, ausente o modificada cuando una variable independiente está presente, ausente o modificada (p. ej., un evento cerebrovascular isquémico). Finalmente, deben considerarse también las variables de confusión, las cuales son aquellas que afectan tanto a las variables dependientes como a las independientes. En otras palabras, estas variables se asocian tanto con la enfermedad (enfermedad cerebrovascular) como con el factor de riesgo bajo estudio (tabaquismo), lo cual puede alterar la relación entre las dos variables confundiendo de esta manera los resultados del estudio. Un ejemplo sería la existencia de presión arterial elevada, muy común entre pacientes fumadores al igual que en aquellos con enfermedad cerebrovascular. Por lo anterior, como se analizará más adelante, es muy importante que los estudios clínicos incluyan controles para estas variables de confusión (en este caso controles para los pacientes hipertensos).

HIPÓTESIS, ERROR ESTADÍSTICO Y NIVEL DE SIGNIFICANCIA

La formulación y evaluación de la validez de una hipótesis son fundamentales en la práctica neurológica, porque le permiten al médico hacer generalizaciones a partir de resultados obtenidos en una población determinada de acuerdo con las probabilidades obtenidas del estudio de una muestra. En otras palabras, el médico debe decidir si la diferencia observada entre dos poblaciones determinadas es estadísticamente significativa (debida a una asociación verdadera entre las variables dependientes e independientes), o si por el contrario, su aparición se debe únicamente al azar. Por ejemplo, un médico puede decidir estudiar la relación entre el tabaquismo y la enfermedad cerebrovascular. En este estudio, la hipótesis nula (H_0) es que no hay diferencia en la aparición de la enfermedad cerebrovascular entre fumadores y no fumadores. En otras palabras, si existe alguna diferencia entre fumadores y no fumadores, ésta se debe al azar. Por el contrario, la hipótesis alterna (H_A) es que existe una diferencia, no debida al azar, en la incidencia de la enfermedad cerebrovascular entre fumadores y no fumadores. Un estudio es estadísticamente significativo o no significativo dependiendo de si H_0 es aceptada o rechazada.

Existen dos tipos de error estadístico (α y β). Si H_0 es cierta en realidad y los datos son estadísticamente no significativos, entonces es correcto aceptar la hipótesis nula (H_0). Por el contrario, si H_0 es cierta y los datos del estudio son estadísticamente significativos, la decisión de rechazar H_0 es incorrecta, lo cual constituye un error tipo I (α). En otras palabras, el error tipo I consiste en rechazar la hipótesis nula cuando ésta es cierta. Si H_0 es falsa y los datos del estudio son estadísticamente significativos, la decisión correcta es rechazar la hipótesis nula. Por el contrario, si H_0 es falsa y los datos del estudio son estadísticamente no significativos, la decisión de aceptar H_0 es incorrecta, lo cual constituye un error tipo II (β). En otras palabras, el error tipo II (β) consiste en aceptar la hipótesis nula cuando ésta es falsa (figura 31-2). Finalmente, debe considerarse que el poder de una prueba

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	+	A	B
	-	C	D

Sensibilidad =	$A/(A+C)$
Especificidad =	$D/(B+D)$
Tasa de falsos positivos =	$B/(B+C)$
Tasa de falsos negativos =	$C/(A+C)$
Valor predictivo positivo =	$A/(A+B)$
Valor predictivo negativo =	$D/(D+C)$
Exactitud =	$A+D/(A+B+C+D)$

Figura 31-1. Cálculo de la sensibilidad y especificidad de una prueba.

		H ₀	
		Verdadera	Falsa
Decisión	Aceptar H ₀	Correcto	Error tipo II
	Rechazar H ₀	Error tipo I	Correcto

H₀ verdadera = Estadísticamente no significativo
 H₀ falsa = Estadísticamente significativo
 Aceptar H₀ = Estadísticamente no significativo
 Rechazar H₀ = Estadísticamente significativo

Figura 31-2. Tipos de error y significancia estadística.

		Enfermedad cerebrovascular	
		Presente	Ausente
Tabaquismo	+	A (225)	B (75)
	-	C (100)	D (565)

Riesgo absoluto = $A/(A+B)$
 Riesgo relativo = $A/(A+B) / C/(C+D)$
 Riesgo atribuible = $A/(A+B) - C/(C+D)$
 Riesgo atribuible (porcentaje) = $\frac{\text{Riesgo atribuible}}{\text{Riesgo absoluto}} \times 100$

Figura 31-3. Cálculo de riesgo estadístico.

ba (la probabilidad que la prueba detecte diferencias que realmente existen), puede determinarse mediante la fórmula $1-\beta$. En este caso, 80% se considera como un valor aceptable. El nivel de significancia de un estudio es la probabilidad (p) que representa el nivel de significancia más bajo en el cual la hipótesis nula (H₀) puede ser rechazada. En la mayor parte de los casos se usa una $p < 0.05$ (menos de 5%) para rechazar la hipótesis nula (H₀). Por el contrario, cuando $p > 0.05$ la hipótesis nula es aceptada y la hipótesis alterna es rechazada. Debe tenerse en cuenta que la selección de este valor ($p < 0.05$ o $< 5\%$) es arbitraria.

RIESGO

Se define como riesgo aquellos factores que aumentan la incidencia, la prevalencia, la morbilidad o la mortalidad de una enfermedad determinada. Existen tres maneras de medir el riesgo: riesgo absoluto, riesgo relativo y riesgo atribuible. El riesgo absoluto calcula por separado la incidencia de una enfermedad en ambas poblaciones, lo que permite de esta manera la comparación de riesgos individuales en cada población (aquella expuesta al factor de riesgo y aquella no expuesta al factor de riesgo). Por ejemplo, en la figura 31-3 el riesgo absoluto para desarrollar enfermedad cerebrovascular entre fumadores es $A/[A + B]$ (75% en el ejemplo de la figura 31-3), en tanto que el mismo riesgo entre no fumadores es $C/[C + D]$ (15% en el ejemplo de la figura 31-3). Lo anterior quiere decir que en la población estudiada, 75% de los fumadores y 15% de los no fumadores desarrollaron enfermedad cerebrovascular.

El riesgo relativo presenta el riesgo a desarrollar una enfermedad como una proporción entre la incidencia de la enfermedad entre sujetos expuestos a un factor de riesgo determinado y la incidencia entre los sujetos que no

están expuestos al factor de riesgo. En el caso de la figura 31-3, el riesgo relativo es $0.75/0.15 = 5$, lo que significa que en comparación con los no fumadores, los fumadores tienen un aumento de cinco veces en el riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular.

El riesgo atribuible permite atribuir a un factor de riesgo particular las diferencias observadas en la incidencia de una enfermedad. Este riesgo se calcula sustrayendo la incidencia de la enfermedad entre los no expuestos al factor de riesgo de la incidencia entre aquellos expuestos al factor de riesgo. En el caso de la figura 31-3, el riesgo atribuible sería de $0.75 - 0.15 = 0.60$. Con frecuencia, el riesgo atribuible se expresa como un porcentaje del riesgo absoluto, que en el caso de la figura 31-3 sería $0.60/0.75 \times 100 = 80\%$. En otras palabras, en 80% de las veces las diferencias observadas en la incidencia de la enfermedad cerebrovascular entre fumadores y no fumadores es directamente atribuible al tabaquismo. El cálculo de estos porcentajes es particularmente útil para justificar el diseño de programas de prevención de riesgo.

DISEÑO DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Es importante que el neurólogo conozca las características más comunes del diseño de los diferentes estudios clínicos, porque esto le permitirá resolver de una manera apropiada las preguntas que surjan de su práctica clínica. Al respecto, es necesario identificar el diseño del estudio clínico que ofrezca una mejor relación entre sus ventajas, desventajas y costos. En la práctica clínica diaria existen múltiples tipos de preguntas sobre riesgo, pro-

nóstico, evaluación de una intervención, utilidad de una prueba diagnóstica, y demás. Para cada una de ellas existe más de un diseño y cada uno tiene la capacidad para contestar bien algunos tipos de preguntas. En el cuadro 31-1 se resumen los tipos de estudio con más frecuencia utilizados en epidemiología clínica (Ruiz y Morillo, 2004).

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES (CC)

En los estudios de CC los investigadores utilizan documentos médicos, con frecuencia la historia clínica, para seleccionar los sujetos con la enfermedad (casos) y compararlos con aquellas personas sin la enfermedad (controles). En general, estos estudios se realizan en los hospitales y son más fáciles y menos costosos de desarrollar que los estudios prospectivos. De igual manera requieren un número de sujetos menor y consumen menos tiempo. Es muy importante tener en mente que debido a su naturaleza retrospectiva, los estudios de CC no sólo no permiten determinar la incidencia de una enfermedad, sino que también son más sensibles a sesgos de selección. Su uso es apropiado cuando se pretende estudiar una enfermedad poco frecuente. Las características de los casos en los estudios de CC son comparados con los controles que son pareados por edad y sexo con los casos y son comparados en los posibles factores de riesgo. Una vez obtenida la información, ésta se organiza en una tabla de cuatro casillas (figura 31-4). Los controles son elegidos del mismo grupo de donde provienen los casos pero sin la patología en estudio. Por ejemplo, si se estudia el consumo de alcohol como factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular (ECV), los casos corresponderán a pacientes que sufren ECV y los controles serán pacientes pareados por edad y sexo con los casos pero sin ECV. Las ventajas que tienen los estudios de CC hacen de ellos los diseños con más frecuencia usados en neurología tanto por la facilidad de la obtención de los casos, como por ser menos costosos que los diseños de cohorte. Entre las desventajas se encuentran los innumerables sesgos de clasificación de los casos, de selección, de memoria y de búsqueda. También existen sesgos importantes en la selección de los controles. Además, un problema importante de estos estudios es que no permiten establecer una relación de

causalidad. En ausencia de sesgos de selección y de información con respecto al grupo de controles, estos estudios permiten calcular de forma retrospectiva el riesgo relativo (*odds ratio* [razón de momios], figura 31-4). Cuando no existe error experimental, una razón de momios superior a 1 es considerada como significativa.

ESTUDIOS DE COHORTE (EC)

Éste es un nombre tomado de la milicia romana donde la cohorte era una unidad táctica entrenada para actuar como un solo hombre. Los EC son los diseños elegidos para estudios de causalidad e incidencia. En ellos se toma un grupo de sujetos con características muy similares en que un grupo está expuesto a un factor de riesgo y otro no está expuesto al mismo factor de riesgo, y se siguen ambas cohortes en el tiempo. Es una forma de investigar la incidencia de una patología en forma directa determinando la ocurrencia de la enfermedad en la población expuesta comparándola con la incidencia del fenómeno en la población no expuesta, obteniendo el riesgo de la exposición a un determinado factor de riesgo. En una misma cohorte pueden estudiarse varios factores de riesgo; por ejemplo la cohorte de Framinham pudo estudiar numerosos factores de riesgo cardiovascular para infarto de miocardio y ECV. Las desventajas de los estudios de cohortes son múltiples. Una de las más importantes es que el seguimiento de los pacientes con enfermedades neurológicas es habitualmente largo con un tiempo de latencia prolongado, lo cual resulta en la necesidad de una inversión económica más grande. En los EC muchos pacientes abandonan el estudio. Esto es en particular importante si se tiene en cuenta que se necesita un gran número de pacientes para el estudio de aquellas patologías, que como las neurológicas, tienen una baja prevalencia. Por lo general, los estudios de cohorte son desarrollados en la

Cuadro 31-1. Clasificación de los estudios de investigación primaria	
1.	Estudios observacionales:
a.	Diseños descriptivos: informe de casos, series de casos
b.	Diseños analíticos: diseños de casos y controles y diseño de cohortes
c.	Estudios de concordancia: estudios de correlación, estudios de concordancia y de características operativas
2.	Estudios experimentales:
a.	Estudios experimentales con animales
b.	Ensayos clínicos aleatorios
3.	Estudios integrativos:
a.	Revisiones sistemáticas de la literatura
b.	Metanálisis

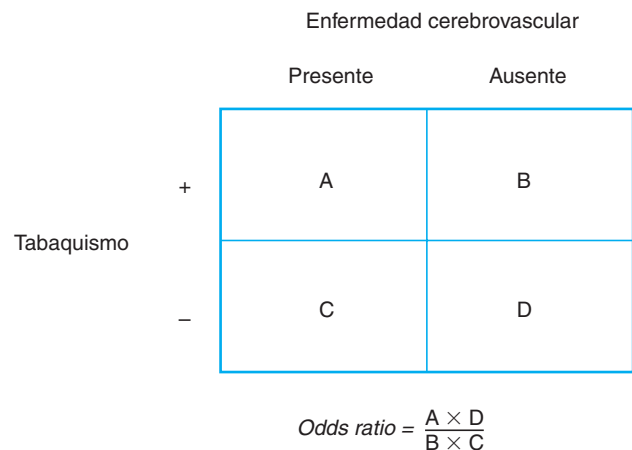


Figura 31-4. Cálculo del *Odds Ratio* en un estudio de casos y controles.

comunidad, son costosos, consumen bastante tiempo, son difíciles de llevar a cabo y requieren de una mayor cantidad de sujetos que los estudios de casos y controles. Debido a que los estudios de cohorte están menos expuestos a sesgos de selección, permiten la determinación de la incidencia y del riesgo relativo (figura 31-5). Un riesgo relativo superior a 1 es considerado como clínicamente significativo. Estos estudios son comúnmente utilizados para el análisis de enfermedades relativamente comunes.

ENSAYOS CLÍNICOS EXPERIMENTALES

El propósito de los estudios clínicos experimentales es la determinación de cuál tratamiento es superior comparado con otras modalidades terapéuticas. En estos estudios, los pacientes se seleccionan entre varios grupos, lo cual disminuye el sesgo de selección. Estos estudios son prospectivos por naturaleza. Aunque existen muchos tipos de ensayos clínicos experimentales, los dos más conocidos son los estudios doble ciego controlados y los estudios cruzados. En los estudios doble ciego, ambos, el sujeto y el investigador, desconocen a cuál de los grupos pertenece el sujeto, con lo que se reduce el sesgo de selección. En los estudios cruzados un grupo recibe un tratamiento determinado en tanto que el otro grupo recibe placebo. Al final de un periodo especificado la asignación a cada

grupo se invierte. Al igual que el anterior, con esta forma de estudio se disminuye el sesgo de selección.

En términos generales, el objetivo de los estudios experimentales es determinar si las modificaciones en la variable independiente, manipulada por el investigador, como las dosis del fármaco que se estudia, modifican algún desenlace o variable dependiente. Para que se cumpla el criterio del experimento, la asignación de los sujetos a sus respectivos grupos debe ser probabilística. Otras modalidades de experimentos clínicos son los estudios factoriales, los experimentos de asignación por grupos, y los estudios con análisis secuencial.

MEDICIÓN DE LA FRECUENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA

Estudios de prevalencia

La prevalencia de una enfermedad se puede definir como el número existente de casos de una enfermedad en la población total. Los estudios de prevalencia, como su nombre lo indica, determinan la prevalencia y no la incidencia de una enfermedad. El atributo seleccionado de la población o muestra poblacional se mide en un punto determinado en el tiempo, en lo que es equivalente a tratar de obtener una "fotografía" del problema. Se busca conocer todos los casos de personas con una cierta condición en un momento dado, sin importar por

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Tabaquismo	+	A	B
	-	C	D

Tasa de incidencia entre los fumadores =
Tasa de incidencia entre los no fumadores =
Riesgo relativo =

$A/(A+B)$
 $C/(C+D)$
tasa de incidencia en el grupo expuesto al factor de riesgo
tasa de incidencia en el grupo no expuesto al factor de riesgo

Figura 31-5. Cálculo del riesgo relativo en un estudio de cohorte.

cuánto tiempo mantendrán esta característica ni tampoco cuándo la adquirieron. Por ejemplo, la determinación de todos los enfermos de esclerosis múltiple encontrados en un periodo específico, en una región del país, independientemente de cuánto tiempo lleva enfermo cada paciente. La información puede usarse tanto en forma descriptiva, para mostrar cómo afecta la enfermedad a determinados grupos o cuánto hay de cada característica en la población, como para ayudar a la generación de hipótesis al analizar asociaciones existentes entre algunas características de los sujetos. Un estudio de prevalencia puede ser también analítico cuando se examinan las variables de interés en subgrupos de sujetos, pudiendo estudiarse hipótesis causales o de asociación. Sin embargo, este tipo de modelo de investigación sólo permite probar hipótesis simples; por ejemplo, si el promedio de una característica difiere de un valor estándar conocido o del de otra población. También permite la comparación entre grupos, o de un mismo grupo en diferentes periodos, como por ejemplo en años o periodos diferentes.

Estos diseños permiten estimar la magnitud y distribución de una enfermedad o condición en un momento dado. Se definen básicamente como procedimientos de investigación transversales (sin continuidad en el eje del tiempo) y no experimentales u observacionales (sin manipulación de variables por parte del investigador). En ellos, un grupo completo o una muestra representativa de él son estudiados en un periodo y lugar determinados. El carácter transversal proviene de la medición de la variable dependiente (enfermedad u otra situación) en un periodo determinado. Este diseño de investigación no permite identificar relaciones causales entre los factores estudiados, puesto que mide simultáneamente efecto (variable dependiente) y exposición (variable independiente). La interpretación de este tipo de estudios presenta limitaciones cuando existen tendencias estacionales o seculares del fenómeno en estudio, cambios en la incidencia o duración, movilidad de los sujetos expuestos o en riesgo, situaciones o eventos de corta duración, o modificación en criterios clasificatorios. Estos estudios usan muestras representativas de la población y deben contar con instrumentos de recolección de información con la adecuada sensibilidad para identificar a los sujetos con el atributo en estudio.

Estudios de incidencia

La incidencia es la relación de los casos nuevos de una enfermedad respecto al grupo de sujetos susceptible a ella en un periodo definido. Se distingue la incidencia acumulada que corresponde al número de casos nuevos de la enfermedad entre el número de sujetos susceptibles que se han seguido durante un periodo. No siempre la incidencia acumulada explica bien la frecuencia de una enfermedad referida a los nuevos casos entre los sujetos susceptibles, especialmente en poblaciones dinámicas y en poblaciones fijas con similar proporción de sucesos. Estos problemas se pueden resolver calculando la tasa de incidencia o densidad de incidencia.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS MÁS COMUNES

La neuroepidemiología incluye el estudio de una gran variedad de patologías que afectan el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. A continuación se discuten las características epidemiológicas de seis de las enfermedades neurológicas más comunes: epilepsia, esclerosis múltiple, cefalea, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, y enfermedad de Alzheimer.

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad que afecta a personas de todos los estratos sociales, geográficos y raciales. Su incidencia es mayor en los primeros dos decenios de la vida y después de los 60 años de edad. Se estima que en el mundo al menos 50 000 000 de personas sufren epilepsia (WHO, 1988), 80% de las cuales viven en países en vías de desarrollo (de Boer *et al.*, 2008). Se calcula que la epilepsia contribuye en aproximadamente 1% de todos los días laborales perdidos anualmente en el mundo. Históricamente se ha estigmatizado a los pacientes con epilepsia, aumentando de esta manera el impacto psicológico que esta enfermedad tiene no sólo en los pacientes sino también en sus familias. Entre las consecuencias sociales más a menudo descritas en pacientes con epilepsia se encuentran un ingreso económico más bajo que el de personas sanas, pobre asistencia y desempeño escolar, dificultades en las relaciones de pareja, y problemas interfamiliares e intrafamiliares, entre otros (Wiebe *et al.*, 1999).

La incidencia de epilepsia en países desarrollados oscila entre 40 y 70 / 100 000 personas por año (de Boer *et al.*, 2008; Duncan *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 1990). Por razones que no se han esclarecido en su totalidad, este número es significativamente mayor en pacientes pobres en países desarrollados. En los países en vías de desarrollo la incidencia de esta enfermedad es más alta, aproximadamente de 110 a 120/100 000/año. Entre las razones que se han postulado para este aumento en la incidencia de epilepsia en países en vías de desarrollo se encuentran la existencia de escasas medidas sanitarias, sistemas de salud que no son efectivos, y un aumento en la incidencia de infecciones del sistema nervioso central. Se ha informado que en estos países esta enfermedad tiene una prevalencia entre 4 y 10 por 1 000 (Forsgren *et al.*, 2005; Duncan *et al.*, 2006). Aunque los estudios procedentes de países en desarrollo tienen muchos problemas metodológicos, se estima que la prevalencia de esta enfermedad en estas áreas es de 6 a 10 por 1 000.

Debido a que la epilepsia es un síntoma complejo, la evaluación de los factores de riesgo es difícil, variando con la edad y la localización geográfica. Se considera que problemas congénitos, de desarrollo y alteraciones genéticas, son los factores de riesgo más importantes para el

inicio de epilepsia en la infancia. Aunque el traumatismo craneoencefálico, infecciones del sistema nervioso central y tumores cerebrales pueden ocurrir en cualquier edad, las neoplasias del encéfalo son más frecuentes en el paciente de mayor edad. La causa más importante de epilepsia en el anciano es la enfermedad cerebrovascular (Sander *et al.*, 1990). Sin embargo, las enfermedades parasitarias (malaria por *P. falciparum*, cisticercosis, e infecciones por *Toxocara canis* y *Onchocerca volvulus*) son las causas prevenibles más comunes de epilepsia en todo el mundo.

El pronóstico de esta enfermedad también varía de acuerdo con el área geográfica y la condición socioeconómica del paciente. De esta manera, en países desarrollados aproximadamente 90% de estos pacientes logran una remisión prolongada dentro de los primeros cinco años del diagnóstico. Después de los cinco primeros años del diagnóstico, la probabilidad de obtener un buen control de las convulsiones disminuye. Entre los factores de buen pronóstico para el control de la epilepsia se encuentran la edad de comienzo de las convulsiones, el número de episodios, la respuesta a los fármacos anticonvulsivantes, y algunos patrones electroencefalográficos específicos (Mac Donald *et al.*, 2000a, 2000b; Brodie y Kwan, 2002). Aunque los fármacos anticonvulsivos son eficaces para el control de la epilepsia, su efecto en el pronóstico a largo plazo es todavía desconocido.

Los pacientes con epilepsia también tienen un aumento en la mortalidad, la cual se debe a causas físicas (p. ej., fracturas), comorbilidad con otras enfermedades, y aumento de problemas psicosociales y del riesgo de

muerte prematura. Al respecto, algunos estudios han demostrado que en aquellos pacientes con epilepsia sintomática, la esperanza de vida puede disminuir en hasta 18 años (Gaitatzis *et al.*, 2004). Aproximadamente 40% de las personas entre los 4 a 15 años de edad con epilepsia tienen otras comorbilidades neurológicas asociadas, incluyendo retardo del desarrollo, problemas cognitivos y retardo en el desarrollo del lenguaje.

Entre las conclusiones que se pueden extraer de los pocos estudios epidemiológicos de la epilepsia en Latinoamérica está la existencia de diferencias entre los diferentes grupos étnicos, posiblemente ligados por consanguinidad, lo cual puede explicar el dato de cifras muy diversas incluso dentro del mismo país. Otros factores locales importantes en la epidemiología de esta enfermedad son la alta incidencia de entidades tales como la neurocisticercosis, el SIDA, el sufrimiento fetal, y la meningitis tuberculosa (cuadros 31-2 y 31-3).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad relativamente común en Europa, EUA, Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia, y relativamente poco frecuente en Asia, los trópicos y los subtropicos (Ascherio y Munger, 2007b; Ascherio y Munger, 2007a; Ascherio y Munger, 2008). Al respecto, JF Kurtzke (Kurtzke JF, 2002) definió, de acuerdo a las tasas de prevalencia, la existencia de zonas de alta prevalencia (con tasas mayores a 30 × 100 000 habitantes

Cuadro 31-2. Prevalencia de la epilepsia en Latinoamérica

País	Población	Diseño	Tasas por 1 000	Comentario
Bolivia Nicoletti A <i>et al.</i> , 1999	1 941 casas, 10 124 sujetos, provincia, cordillera; 30% indígena; 63% rural, 1999	Poblacional, 2 fases WHO protocolo	Total = 12.3, 15 a 24 años = 20.4	Epilepsia activa 11.1 (8.4 a 13.9) sólo 10.5% tratadas
Bolivia Nicoletti A <i>et al.</i> , 1999	124 pacientes con epilepsia	CT y serología para cisticercosis	34 (27.4%) tenían neurocisticercosis, 70% crisis parciales	Alta prevalencia de neurocisticercosis
Colombia Pradilla G, 2003	5 regiones, 1995 y 1996, 2 560 viviendas, 8 910 personas	Poblacional, 2 fases, WHO protocolo	10.3 (8.5 a 13.0)	66.2 generalizadas
Argentina Melcon M <i>et al.</i> , 2007	5 648 casas, 17 049 personas a enero 1991, Junín	Poblacional, 2 fases, WHO protocolo	6.2 por 1 000, 5.3 en hombres y 7.1 en mujeres	Más baja de lo esperado, 57.8% generalizada
Argentina Somoza M <i>et al.</i> , 2005	10% de escuelas primarias, 26 270 alumnos de 6 a 16 años	Transversal, 2 fases	3.2 por 1 000, 3.4 en hombres, 3.2 en mujeres	57.1% generalizada
Brasil Borges M <i>et al.</i> , 2004	17 293 sujetos en Sao Jose de Río Preto, urbana	Poblacional, muestra probabilística	18.6 por 1 000, 8.2 activa, 4.9, 11.7, 20.3, 32.8 según grupos de edad	Prevalencia elevada en adultos
Brasil Noronha A <i>et al.</i> , 2007	96 300 personas de 2 ciudades del sureste	Poblacional, probabilístico, puerta a puerta	9.2 (8.4 a 10.0), 5.4 activa, 7.5/1 000 en pobres comparados con 1.6	Prevalencia elevada en pacientes pobres y adultos
Ecuador Del Bruto OH <i>et al.</i> , 2005	2 415 personas, Atahualpa, rural, EEG, TAC, serología para cisticercosis	Poblacional, cuestionario y CC	9.9 por 1 000, OR para seropositivos = 4.16 (1.6 a 11.2)	33% de los casos tiene cisticercosis
Panamá Gracia F <i>et al.</i> , 1990	Bocas del Toro, Guaymi	Protocolo neuroepidemiológico de la OMS	57 x 1 000 22 x 1 000 Ciudad de Panamá	Diferencias importantes por nivel socioeconómico y ruralidad

Cuadro 31-3. Incidencia de la epilepsia en Latinoamérica

Autor y país	Población	Método	Tasas por 100.000	Comentario
Chile Chiofalo <i>et al.</i> , 1985	Melipilla, 2 104 niños	Cohorte de nacimiento (9 años)	Total = 170-210.3	
Chile Lavados J <i>et al.</i> , 1992	Copiapó 17 694 n = 314	BMF	Total = 113 54.1% parcial 15 a 29 = 144.8	Prevalencia 17.7 por 1 000 (Salvador)

BMF = búsqueda de múltiples fuentes,

en Europa, este de la antigua Unión Soviética, Israel, Canadá, parte de EUA, Nueva Zelanda y el sureste de Australia), de mediana prevalencia (con tasas de 5 a 29 × 100 000 en países que rodean áreas de alta frecuencia incluyendo Austria, norte de Noruega, sudeste del Mediterráneo, Rusia desde Urales hasta Siberia, Ucrania, Sudáfrica y muchos países posiblemente del Caribe y América del Sur), y de baja prevalencia (incluyendo sectores de África, Colombia y posiblemente México).

En todas las poblaciones se ha demostrado una incidencia mayor en mujeres que en hombres, con una relación hombre/mujer de 1:5 a 2:5 (Orton *et al.*, 2006). El riesgo de una mujer de desarrollar EM en algún momento de su vida en zonas geográficas de alta prevalencia es de aproximadamente 1 en 200 (Hernan *et al.*, 1999). La edad del comienzo de los síntomas también sigue un patrón relativamente constante en las diferentes poblaciones. La incidencia es baja durante la infancia, aumenta rápidamente después de la adolescencia, alcanza un pico entre los 25 a 35 años (2 años más temprano en las mujeres que en los hombres), y luego disminuye de manera lenta pero progresiva (Mayr *et al.*, 2003; Mayr y Rodríguez, 2002; Pittock *et al.*, 2004a; Pittock *et al.*, 2004b; Pittock *et al.*, 2004c).

El factor de riesgo más importante para desarrollar esta enfermedad es la presencia de una historia familiar positiva para EM. El riesgo de presentar esta enfermedad es 30 veces mayor en hermanos de individuos enfermos que en la población general. Estudios con medios hermanos y niños adoptados han demostrado que el aumento en la incidencia entre miembros de una misma familia se debe a factores genéticos más que ambientales. Se ha identificado que el *locus* HLA-DRB1 se encuentra fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar EM (Sawcer y Compston, 2006).

También se ha postulado el origen geográfico y características migratorias como factores de riesgo para el desarrollo de la EM. Múltiples estudios que han evaluado el riesgo de presentar EM en personas que han migrado desde diferentes países hacia Israel, desde Inglaterra hacia Sudáfrica y Australia, y desde algunas ciudades de EUA hacia otras partes del mismo país, han identificado que la incidencia de EM en estos migrantes tiende a localizarse en la mitad entre la incidencia del sitio de origen y aquella del destino final. Sin embargo, cuando la migración ha ocurrido durante la niñez, la incidencia es mucho más cercana a la observada en el destino final (Gale y Martyn, 1995). Se respalda la teoría de un factor ambiental determinante en la aparición y desarrollo de esta enfermedad.

Aunque el cambio de latitud en personas migrantes origina modificación de múltiples variables (calidad del aire, concentración de minerales en el agua, temperatura promedio, y demás), el factor geográfico que se ha correlacionado más fuertemente con el cambio en la incidencia de EM en la persona que cambia de latitud es la duración e intensidad de la exposición a la luz solar. En áreas con una mayor exposición solar, la incidencia es menor, lo cual ha llevado a postular la hipótesis que la deficiencia de vitamina D se encuentra asociada con una mayor incidencia de EM. Esta hipótesis ha encontrado respaldo en los resultados de un estudio en Noruega en el que la prevalencia de EM es menor en las zonas de la costa con alto consumo de pescado, que en las comunidades agrícolas del interior del país (Swank *et al.*, 1952; Thompson y Freedman, 2006).

Otras teorías que se han postulado para explicar la génesis de esta enfermedad son la "hipótesis de la higiene" y la infección por el virus de Epstein-Barr. La "hipótesis de la higiene" postula que la exposición a múltiples agentes infecciosos durante la infancia temprana reduce el riesgo de presentar esclerosis múltiple debido a la modulación de la respuesta inmunitaria hacia las células T cooperadoras (Th)₂ y células T reguladoras, y a la atenuación del efecto proinflamatorio de las células Th₁. Algunos estudios han informado de un efecto protector asociado con la infección con helmintos intestinales en pacientes con EM (Correale *et al.*, 2008; Fleming y Fabry, 2007). Otro agente infeccioso que se ha asociado al desarrollo de la EM es el virus de Epstein-Barr. En países en vías de desarrollo casi todos los niños (90%) son seropositivos para este virus a la edad de cuatro años. En contraste, en los países desarrollados, la mayoría de los niños son seronegativos. Además, la seropositividad para el virus del Epstein-Barr tiene una variación geográfica, siendo de 50% en el sur y 80% en el norte de los EUA. Existen estudios que indican similitudes bastante importantes entre la epidemiología de la EM y la de la mononucleosis infecciosa (Warner y Carp, 1981, 1988). En el cuadro 31-4 se resumen los datos conocidos hasta el momento sobre la prevalencia de la esclerosis múltiple en Latinoamérica.

CEFALEA

La cefalea es el síntoma neurológico con más alta prevalencia, representando 1 de las 10 enfermedades más incapacitantes en el mundo. Entre todas las formas de

Cuadro 31-4. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Latinoamérica

País	Población	Método	Tasas x 100 000 (95% IC)	Comentario
Argentina Melcom MO y Vergara R, 1994	85 515 hab Junín, 34° Sur	BMF	F = 12 M = 7	Criterios Poser 1982
Argentina Melcom MO y Vergara R, 1994	417 666, cuatro ciudades Patagonia, 33 a 55° sur	BMF	Total = 17.2	Sin gradiente de ascenso, según latitud
Brasil Callegaro D <i>et al.</i> , 2001	9 380 000 hab. de Sao Paulo 23 a 24° sur	BMF	Total = 15.0 F = 20.1 M = 8.5	Aumento importante a estudio de 1999 tasa = 5.59
Uruguay Ketzoian C, 1999;15:6	Montevideo	C-R	Total = 20.9	
Chile Barahona J 2004	Población cerrada, policía	BMF	Total = 11.7	
Colombia, Sánchez JL <i>et al.</i> , 2000	Risaralda 903 924 Santander 1 900 121 Caldas 1 074 956 Antioquia 5 182 839 Bolívar 1 881 648	C-R	Risaralda 4.98 (3.52 a 6.43) Santander 2.53 (1.81 a 3.24) Caldas 1.58 (0.83 a 2.33) Antioquia 1.48 (1.12 a 1.78) 7 casos en Bolívar	
Colombia, Toro J <i>et al.</i> , 2007	Bogotá	Casos hospitalarios	Mujeres = 5.98 (5.2 a 6.8) Hombres = 2.71 (2.2 a 3.3)	

BMF = búsqueda de múltiples fuentes, C-R = captura-recaptura, IC = intervalo de confianza.

cefalea, la de tipo tensión ("cefalea tensional") es la más frecuente (Jensen y Stovner, 2008; Stovner *et al.*, 2007; Ndlin-Sobocki *et al.*, 2005). En general, se considera que la prevalencia global de la cefalea es de 47%, la de la migraña de 10%, la de la cefalea tipo tensión de 30% y la de la cefalea crónica de 3%. La migraña es más prevalente en Europa y en América del Norte, en tanto que la prevalencia de la cefalea tipo tensión es mayor en Europa (80%) que en Asia y en América (20 a 30%). Por el contrario, la prevalencia de la cefalea crónica es mayor en Centroamérica y América del Sur (5%). La incidencia de migraña es mayor en mujeres que en hombres (relación hombre/mujer es de 1:2 a 1:3). No se ha observado una diferencia en la incidencia de migraña entre niños y niñas antes de la pubertad. La prevalencia de la migraña aumenta con la edad, presentando un pico máximo hacia los 40 años, para luego disminuir de manera lentamente progresiva (este descenso es más pronunciado entre mujeres que en hombres). En el cuadro 31-5 se resumen los estudios más importantes acerca de la migraña en Latinoamérica. Para un análisis detallado de las características clínicas más importantes de los diferentes tipos de cefalea, se refiere al lector al capítulo dedicado al tema en este libro.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es la causa más frecuente de parkinsonismo y la segunda patología degenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (Elbaz y Moisan, 2008). La incidencia de esta entidad varía entre 10 a 15/100 000, y el riesgo de desarrollar EP en algún momento de la vida es de 1.6%

(Elbaz y Tranchant, 2007; Elbaz *et al.*, 2002). La incidencia de EP es mayor en hombres que en mujeres (1.5 mayor en hombres) y aumenta de 17.4/100 000 de los 50 a 59 años, a 93.1/100 000 de los 70 a 79 años. La mayor incidencia en hombres se ha explicado por un aumento en la exposición a factores de riesgo ocupacionales en hombres o a la presencia de factores protectores en mujeres (hormonas). Los pacientes con EP no solamente tienen un deterioro significativo en la calidad de vida, sino también un aumento en el riesgo de demencia, institucionalización y muerte. A pesar de la existencia de múltiples problemas metodológicos, los estudios existentes hasta el momento indican que no existe una diferencia significativa en la prevalencia de esta enfermedad entre los diferentes países de Europa, que la incidencia de EP entre pacientes negros y asiáticos nacidos en EUA es similar a la de la población blanca, y que la prevalencia de esta entidad en China es similar a la observada en países occidentales. Por el contrario, se ha demostrado una incidencia menor entre personas de raza negra que viven en África comparadas con personas de raza negra de origen africano pero nacidas en EUA, lo cual sugiere la presencia de un factor ambiental en la génesis de esta enfermedad.

Se ha realizado un estudio cuidadoso del uso de cigarrillos y la exposición a pesticidas como factores de riesgo para el desarrollo de EP. Un número significativo de estudios (casos y controles) han informado de una relación inversa entre la EP y el tabaquismo. Entre las teorías que se han postulado para explicar esta diferencia se encuentran un efecto inhibitorio de la nicotina sobre la enzima monoaminoxidasa B (la cual tiene un efecto oxidativo), un aumento en la liberación de dopamina en respuesta al estímulo nicotínico, e incluso un

Cuadro 31-5. Prevalencia de la migraña en Latinoamérica

Autor y país	Población	Método	Tasas %	Comentario
Chile Lavados P <i>et al.</i> , 1997	1 540 adultos en región metropolitana	Cuestionario administrado de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de la Cefalea	39.7% cefaleas: Migraña = 7.3% Mujer = 11.9% (9.6 a 14.2) Hombre = 2.0% (0.9 a 3.0)	Sexo femenino y nivel socioeconómico bajo aumentan el riesgo
Colombia Morillo LE <i>et al.</i> , 2005	Prevalencia en 12 comunidades	Cuestionario administrado de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de la Cefalea	Argentina 6.1/3.8 Brasil 17.4/7.8 Colombia 13.8/8.4 Ecuador 13.5/2.9 México 12.1/3.9 Venezuela 12.2/4.7	Mayor prevalencia en mujeres de 30 a 50 años
Uruguay Perez C <i>et al.</i> , 2001	727 entrevistas	Cuestionario telefónico 94% participación	58.4% cefaleas Migraña 6.23% (4.5 a 7.9) Mujer = 10.5% (7.9 a 13.1) Hombre = 1.5% (0.1 a 3.11)	Mayor prevalencia entre 15 y 50 años Bajo porcentaje de consulta médica
Brasil Pahim LS <i>et al.</i> , 2006	Muestra poblacional 2 715 personas de Pelotas	2 fases	Cefaleas 71.3% Migraña = 10.7% (9.4 a 12.1)	4 veces más prevalente en mujeres y blancas y uso de anticonceptivos orales

efecto neuroprotector de la nicotina sobre las neuronas dopaminérgicas. Se ha documentado también una relación inversa entre el consumo de cafeína y el desarrollo de EP (Hernan *et al.*, 2002). Sin embargo, debe considerarse que este potencial efecto protector de la cafeína desaparece en mujeres que usan tratamiento de reemplazo hormonal. Es importante tener en cuenta que la asociación entre el cigarrillo, la cafeína y la EP esta todavía bajo estudio.

El descubrimiento hace más de 20 años que el consumo de MPTP induce un síndrome parkinsoniano llevó al estudio de la relación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de la EP. El MPTP es una neurotoxina que es transportada de manera selectiva a las neuronas dopaminérgicas en donde se convierte en MPP+, un inhibidor de la cadena mitocondrial. Basados en esta observación, estudios ecológicos en Canadá y en California han demostrado una relación entre el uso de pesticidas y la frecuencia de la EP. Se ha asociado el uso de paraquat, organoclorados y carbamatos con el desarrollo de la EP (Seidler *et al.*, 1996), en pacientes que presentan susceptibilidad genética para desarrollar esta enfermedad.

Las características epidemiológicas de la enfermedad de Parkinson en Latinoamérica están poco definidas, y

existen pocos trabajos al respecto (cuadro 31-6). La incidencia de esta enfermedad en Latinoamérica es desconocida, en tanto que la prevalencia es variable (0.005 a 7.2%). Los trabajos existentes no distinguen diferentes síndromes parkinsonianos de otros movimientos anormales.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la tercera causa de mortalidad y la principal causa de incapacidad en países desarrollados (Thorvaldsen *et al.*, 1995; WHO, 1988). Se estima que la ECV es causante de aproximadamente 9% de todas las muertes en el mundo, y que es la segunda causa más importante de mortalidad después de la enfermedad coronaria. La proporción de muertes causada por la enfermedad cerebrovascular en países occidentales es de 10 a 12%, y 12% de esas muertes son registradas en personas menores de 65 años (Donnan *et al.*, 2008; Fisher *et al.*, 2005). La reducción en los años de vida debidos a la incapacidad producida por una enfermedad (DALY o *Disability-Adjusted Life-Years*) se define como la suma de los años de vida perdidos como resultado de

Cuadro 31-6. Enfermedad de Parkinson en Latinoamérica

País y autor	Población	Método	Tasas x 100 000	Comentario
Bolivia Nicoletti A <i>et al.</i> , 2003	9 950 sujetos, Cordillera 5 pacientes	2 fases. Encuesta más examen	Total = 50.2 (18.5 a 124.5) 40 años y más = 286 (28 a 543)	No se describen otros movimientos anormales
Argentina Melcon MO <i>et al.</i> , 1997	7 765 > 45 años Junín, Buenos Aires 51 casos	2 fases. Encuesta más examen	Total = 656.8 Hombres = 824 Mujeres = 526.7	Varían las cifras de acuerdo a criterios usados
Brasil Barbosa MT <i>et al.</i> , 2006	1 186 sujetos > 65 años 86 casos	2 fases. Encuesta más examen	7.2%, 3.3 idiopático y 2.7 drogas	
Panamá Gracia F <i>et al.</i> , 1988	Muestra poblacional de 995 habitantes en el distrito de San Miguelito	OMS protocolo	4.3 x 1 000	Prevalencia de enfermedades neurológicas de 37.9%

muerte prematura o como consecuencia de incapacidad física. Se considera que en la actualidad la enfermedad cerebrovascular es la sexta causa más importante de DALY en el mundo, y que en el año 2030 ocupará el cuarto lugar en esta lista (Lopez *et al.*, 2006). El impacto económico de la enfermedad cerebrovascular es enorme. En el mundo, el cuidado de los pacientes con eventos cerebrovasculares agudos consume aproximadamente 2 a 4% de todos los costos de salud.

Se estima que aproximadamente 25% de los pacientes con una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda muere en un mes, 33% lo hace en seis meses y 50% muere en un año (Hankey *et al.*, 1998, 2000). Este pronóstico es peor en personas con eventos hemorrágicos, en quienes la mortalidad en un mes es cercana a 50%. Los factores predictores de recuperación más importantes en pacientes con una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda son la severidad del déficit neurológico en el momento de la presentación y la edad. Otros factores son los niveles de glucosa sanguíneos, la temperatura corporal y los antecedentes de eventos isquémicos agudos previos (Donnan *et al.*, 2008). De la misma manera, la expansión en el tamaño del hematoma es un factor de pobre pronóstico a los tres meses en pacientes con hemorragias intracraniales.

El riesgo de presentar una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda es más elevado en pacientes con antecedentes de enfermedades cerebrovasculares isquémicas previas o en aquellos con episodios isquémicos transitorios (30% en el primer mes). Para calcular el riesgo de una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda en estos pacientes se ha utilizado la tabla ABCD (Johnston *et al.*, 2007) (cuadro 31-7), en el cual un puntaje de 4 puntos o más representa un riesgo de una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda de 5 a 15%. La admisión de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares agudos a unidades de cuidado especializado dirigidos por neurólogos subespecializados en enfermedad cerebrovascular (unidades cerebrovasculares) ha resultado en una disminución de 20% en la mortalidad con una mejora muy significativa en el pronóstico funcional de estos pacientes (Langhorne *et al.*, 1993).

Cuadro 31-7. Sistema ABCD para la evaluación del riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico mayor en los primeros 30 días después de un episodio isquémico transitorio. Un puntaje de 4 o más representa un riesgo de 5 a 15% (Johnston *et al.*, 2007)

Característica	Puntaje
Edad superior a los 60 años	1
Presión arterial en la admisión (sistólica > 140, diastólica > 90)	1
Duración del evento isquémico transitorio:	
Más de 60 min	2
Menos de 60 min	1
Diabetes	1

Existe un interés creciente en el estudio de los factores de riesgo hereditarios para la ECV (Meschia, 2003; Meschia, 2006). Se ha informado que la razón de momios de tener antecedentes familiares de ECV en un paciente con una enfermedad cerebrovascular de vasos mayores o de pequeños vasos, en comparación con una persona con un evento cardioembólico, es de 1.35 y 1.34, respectivamente. Asimismo, el engrosamiento de las capas íntima y media ha demostrado ser un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular que se hereda a través de las generaciones. Para un análisis detallado de los factores de riesgo de las diversas formas del ECV, se refiere al lector al capítulo de este libro dedicado al tema. Finalmente, el cuadro 31-8 resume las características epidemiológicas más importantes de la enfermedad cerebrovascular en Latinoamérica.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia (60% de todos los casos) (Blennow *et al.*, 2006). La prevalencia de demencia es de 1% en

Cuadro 31-8. Incidencia de la enfermedad cerebrovascular en Latinoamérica

País y autor	Población	Metodología	Tasas de incidencia × 100 000	Comentario
Chile Lavados P <i>et al.</i> , 2005	Población = 396 712 Iquique, 292 casos	Cohorte poblacional	Total = 140.1 ECVI = 63.3% H = 23.6% HSA = 5.1%	Tasas ajustadas a población de Europa, con TCC = 91%
Brasil Cabral NL <i>et al.</i> , 1997	Población = 319 219 Joinville, 320 casos	Cohorte poblacional	Total = 156.4 ECVI = 73% H = 18% HSA = 8%	Con TCC el 97.7% Sobrevivientes y no hospitalizados no enumerados
Brasil Minelli C <i>et al.</i> , 2003	Matao 75 053 141 casos	Cohorte poblacional	Total = 108 (85.7 a 134.1)	
Uruguay Hochman B <i>et al.</i> , 2006	98 498 hab, Ciudad de Rivera, n = 117 en 1 año	Cohorte poblacional	T = 125.7 ECVI = 73.4 ECVH = 26.6	No incluye HSA

Cuadro 31-9. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en Latinoamérica

País y autor	Población	Diseño	Tasas x 1 000	Comentario
Chile Chiofalo N <i>et al.</i> , 1992	7 175 de 15 y más. n = 43	Encuesta poblacional	Total = 6.0 H = 4.1 M = 5.8 Mayor 60 = 25	Sin TAC cerebral
Perú Jaillard AS <i>et al.</i> , 1995	3 246 Cuzco 1988 sobre 15 años 21 casos (6 el año previo)	2 etapas Encuesta	Cruda = 6.47 (3.71 a 8.93) Ajustada = 5.74	Edad, policitemia, consumo OH posibles FR
Argentina Melcom CM <i>et al.</i> , 2006	5 648 casa, 17 047 personas n = 148	BMF	T = 4.73 > 40 = 15.3	Aumento más en hombre con la edad Incidencia = 10 x 1 000

pacientes entre los 60 a 64 años, aumentando en forma exponencial con la edad hasta 24 a 33% a la edad de 85 años. Se estima que aproximadamente 60% de los pacientes con EA viven en países en vías de desarrollo, lo cual tiene consecuencias evidentes en el cuidado y tratamiento de estas personas. Debido al aumento en la expectativa de vida, se calcula que 81 000 000 de personas tendrán EA en el año 2024. Se han implicado altera-

ciones genéticas en algunas formas de la EA. Así, la EA familiar se presenta antes de los 65 años de edad con un mecanismo hereditario autosómico dominante. Aunque la prevalencia de la forma familiar de la EA es muy baja (0.1%), se han identificado múltiples mutaciones en el gen de la proteína precursora del amiloide (cromosoma 21), y en el de la presenilina 1 y la presenilina 2, asociados al desarrollo de esta patología.

REFERENCIAS

- Alter M, Olivares L: Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiological study. *Arch Neurol* 1970;23:451-459.
- Ascherio A, Munger K: Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008;28:17-28.
- Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007a;61:288-299.
- Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007b;61:504-513.
- Barahona J: Prevalence of Multiple Sclerosis in Chile. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:1-11.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H: Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
- Brodie MJ, Kwan P: Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58:S2-S8.
- Borges MA, Min LL, Guerreiro CA *et al.*: Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;52:199-204.
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP *et al.*: Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil the Bambuí stud. *Mov Disord* 2006;21(6):800-808.
- Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S: Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005;66:63-74.
- Correale J, Farez M, Razzitte G: Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol* 2008;64:187-199.
- Cowan LD, Leviton A, Dammann O: New research directions in neuroepidemiology. *Epidemiol Rev* 2000;22:18-23.
- Cabral NL, Longo AL, Moro CH *et al.*: Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(3A):357-363.
- Callegaro D, Goldbaum M, Morais L *et al.*: The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
- Chiofalo N, Kirschbaum A, Fuentes A *et al.*: Prevalence of epilepsy in children of Melipilla, Chile. 1: *Epilepsia* 1979;20(3):261-266.
- Díaz-Cabezas R, Ruano-Restrepo MI, Chacon-Cardona JA *et al.*: Perfil neuroepidemiológico de la zona central del Departamento de Caldas (Colombia). *Rev Neurol* 2006;43(11):646-652.
- Del Brutto OH, Santibáñez R, Idrovo L *et al.*: Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 2005;46:583-587.
- De Boer HM, Mula M, Sander JW: The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12:540-546.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M *et al.*: Stroke. *Lancet* 2008;371:1612-1623.
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM *et al.*: Adult epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-1100.
- Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM *et al.*: Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002;55:25-31.
- Elbaz A, Moisan F: Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21:454-460.
- Elbaz A, Tranchant C: Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;262:37-44.
- Fisher M, Albers GW, Donnan GA *et al.*: Enhancing the development and approval of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry roundtable. *Stroke* 2005;36:1808-1813.
- Fleming J, Fabry Z: The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:85-89.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A *et al.*: The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253.

- Gonzalez O, Sotelo J:** Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:528-530.
- Gracia F, Loo L, Castillo L et al.:** Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro province, republic of Panama. *Epilepsia* 1990;31:718.
- Gracia F, Bayard V, Triana E et al.:** Enfermedades neurológicas en el Corregimiento Belisario Porras, distrito de San Miguelito, Panamá. *Rev Med Panamá* 1988;13:40-45.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW:** The psychiatric co-morbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207-220.
- Gale CR, Martyn CN:** Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995;47:425-448.
- Hochmann B, Coelho J, Segura J et al.:** The evolution of cerebrovascular accidents in the town of Rivera, Uruguay. *Rev Neurol* 2007;44(10):601-605.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al.:** Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2080-2086.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al.:** Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29:2491-2500.
- Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A:** Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999;53:1711-1718.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F et al.:** A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276-284.
- Jensen R, Stovner LJ:** Epidemiology and co-morbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-361.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al.:** Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-292.
- Jaillard AS, Hommel M, Mazetti P:** Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study. *Stroke* 1995;26(4):562-568.
- Kurzke JF:** Epidemiology and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002;35(12):1175-1197.
- Ketzoian C:** Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en Uruguay. *Acta Neurol Col* 1999;15:6.
- Lavados J, Germain L, Morales A et al.:** A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 1992;85(4):249-256.
- Lavados PM, Tenhamm E:** Epidemiology of migraine headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia* 1997;17:770-777. *Oslc. ISSN 0333-1024.*
- Lavados P, Sacks C, Prina L et al.:** Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005;365:2206-2215.
- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W et al.:** Do stroke units save lives? *Lancet* 1993;342:395-398.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al.:** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW et al.:** The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123(Pt 4):665-676.
- MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM et al.:** Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000b;48:833-841.
- Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL et al.:** Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61:1373-1377.
- Mayr WT, Rodriguez M:** Multiple sclerosis update. *Minn Med* 2002;85:36-39.
- Meschia JF:** Ischaemic stroke: one or several complex genetic disorders? *Lancet Neurol* 2003;2:459.
- Meschia JF:** Ischemic stroke as a complex genetic disorder. *Semin Neurol* 2006;26:49-56.
- Melcon MO, Vergara R:** Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en Junín, Argentina al 1-1-1991. *Rev Neurol Arg* 1994;19:3-8.
- Melcon M, Gold L, Carra A et al.:** Multiple sclerosis in the Argentina Patagonia. 56 th Annual meeting of American Academy of Neurology.
- Melcon M, Kochen S, Vergara R:** Prevalence and Clinical Features of Epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology* 2007;28:8-15.
- Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH et al.:** Prevalence of Parkinson's disease in Junín, Buenos Aires Province, Argentina. *Mov Disord* 1997;12(2):197-205.
- Melcon CM, Melcon MO:** Prevalence of stroke in an Argentine community. *Neuroepidemiology* 2006;27(2):81-88.
- Minelli C, Fen Fu L, Camara D:** Stroke incidence, prognosis, 30 day, and 1 year case fatality rates in Matao, Brazil. A population based prospective study. *Stroke* 2007;38:2906-2911.
- Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N et al.:** Latin American Migraine Study Group. Prevalence of migraine in Latin America. *Headache* 2005;45(2):106-117.
- Ndlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU et al.:** Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl 1):1-27.
- Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A et al.:** Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: A door-to-door survey. *Neurology* 1999;53:2064.
- Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A et al.:** Epilepsy, cisticercosis, and toxocaríasis: A population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology* 2002;58:1256-1261.
- Nicoletti A, Sofia V, Bartoloni A et al.:** Prevalence of Parkinson's disease: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism Related Disord* 2003;10(1):19-21.
- Noronha AL, Borges MA, Marques LH et al.:** Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007;48:880-885.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM et al.:** Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006;5:932-936.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al.:** Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004a;62:601-606.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al.:** Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004b;62:51-59.
- Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT et al.:** Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004c;56:303-306.
- Pradilla G:** Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14:2-3.
- Perez C, Perna A, Saldaña M et al.:** Prevalencia de la cefalea en Uruguay. Grupo de Cefalea, Sección Neuroepidemiología Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas Montevideo Uruguay, 2001.
- Pahim LS, Menezes A, Lima R:** Prevalencia e fatores associados a enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS / Prevalence and factors associated to migraine in adult population, Southern Brazil. *Rev saúde pública J Public Health* 2006;40(4):692-698.
- Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento F:** Grupo GENESCO. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Rev Panam Salud Pública* 2003;14 (2):1-13.

- Ruiz Morales Alvaro, Morillo Zárate Luis H: Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada, capítulo 5. Introducción a los diseños de investigación: selección del diseño apropiado, Editorial Médica Panamericana, 2004.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P: Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1985.
- Sánchez JL, Aguirre C, Arcos Burgos OM *et al.*: Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. Rev Neurol 2000; 31(12):1101-1103.
- Somoza M, Forlenza R, Brussino M *et al.*: Epidemiological Survey of Epilepsy in the Primary School Population in Buenos Aires. Neuroepidemiology 2005;25:62-68.
- Sander JW, Hart YM, Johnson AL *et al.*: National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. Lancet 11990;336:1267-1271.
- Sawcer S, Compston A: Multiple sclerosis: light at the end of the tunnel. Eur J Hum Genet 2006;14:257-258.
- Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP *et al.*: Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. Neurology 1996;46:1275-1284.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R *et al.*: The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007;27:193-210.
- Swank RL, Lestard O, Strom A *et al.*: Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. N Engl J Med 1952;246:722-728.
- Thompson EJ, Freedman MS: Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. Adv Neurol 2006;98: 147-160.
- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K *et al.*: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995; 26:361-367.
- Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A *et al.*: Prevalence of multiple sclerosis in Bogota. Colombia Neuroepidemiology 2007;28(1):33-38.
- Warner HB, Carp RI: Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. Lancet 1981;2:1290.
- Warner HB, Carp RI: Multiple sclerosis etiology and Epstein-Barr virus hypothesis. Med Hypotheses 1988;25:93-97.
- WHO MONICA Project Principal Investigators: The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. J Clin Epidemiol 1988;41:105-114.
- Wiebe S, Bellhouse DR, Fallahay C *et al.*: Burden of epilepsy: the Ontario Health Survey. Can J Neurol Sci 1999;26: 263-270.

Neurología del envejecimiento

Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez

El aumento progresivo de la población geriátrica ha traído consigo un creciente interés por las personas mayores de 65 años. Según datos de la Organización de las Naciones Unidas, en 1980 la población mundial mayor de 65 años era de 260 millones, y se estima que después del año 2000 esta cifra se ha incrementado hasta 400 millones. En los EUA, en 1900 había alrededor de tres millones de personas mayores de 65 años. Este número aumentó a 31 millones en el año 2000, lo cual implica que cerca de 15% de la población en los EUA es mayor de 65 años (Katzman, 1983). De la misma manera, se estima que para el año 2020 aproximadamente 30% de la población de ese país será mayor de 55 años. Se han propuesto muchas definiciones para la vejez. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UNESCO definen a las personas entre los 65 y 74 años como viejos, y a los mayores de 75 años como ancianos (World Assembly on Aging, 1982). En 1980, la población estadounidense mayor de 75 años era de 10 millones de personas y, en el año 2000, este número aumentó hasta los 13 millones (Schneck, 1982).

Goldstein (1971) define la vejez como la pérdida progresiva y desfavorable de la capacidad de adaptación, con disminución de la expectativa de vida e incremento de la vulnerabilidad del individuo, todo ello reflejado en una mayor probabilidad de muerte. También debe tenerse en cuenta el concepto de envejecimiento sociogénico, es decir, el que depende del lugar que la sociedad le impone al individuo mayor de 65 años. Algunos autores han clasificado el envejecimiento en primario y secundario (Katzman, 1983). El envejecimiento primario es el que depende de procesos intrínsecos al individuo y de la especie (tal vez genéticamente determinado). El envejecimiento secundario se refiere a todas aquellas enfermedades de la vejez.

Las enfermedades neurológicas son la causa más común de incapacidad en el adulto mayor, dando como resultado que casi 50% de estos individuos sean incapacitados y aproximadamente en 90% de ellos haya una dependencia total (Broc *et al.*, 1976). Un ejemplo de ello es la demencia que se calcula que afecta de 5 a 10% de la po-

blación mayor de 65 años en forma suficiente como para requerir cuidado de tiempo completo (Schneck, 1982). Todo esto justifica la gran importancia que se le ha dado en los últimos años al estudio de la neurología del envejecimiento.

La aparición de síntomas neurológicos en el adulto mayor depende de la presencia de uno o más de los siguientes factores: promedio de deterioro neuronal normal (genéticamente determinado), daño previo del sistema nervioso central (SNC), disminución de la reserva o plasticidad cerebral, y enfermedades neurológicas concomitantes (Drachman, 1982). La relación entre la edad y la probabilidad de muerte de una persona ha variado de manera sustancial a través del tiempo, conforme ha avanzado la calidad de la atención médica, y fundamentalmente, con la aparición de la antibioterapia. Mientras la expectativa de vida en el año 3000 a. de C. era de 18 años, a mediados del siglo XIX era de 40, en 1900 de 49.2, en 1964 de 70.2, y en 1982 de 74 años, respectivamente (Katzman, 1983). Hacia 1960, se había logrado aumentar la expectativa de vida hasta los 65 años, pero, luego de esta edad, la mortalidad comenzó nuevamente a aumentar. Mientras las enfermedades infecciosas eran controladas, crecía la incidencia de otro espectro de enfermedades que empezó a incrementar de una manera significativa la mortalidad, como las cardiopatías, la enfermedad cerebrovascular, el cáncer, la demencia y la diabetes. Así, la prevención de la enfermedad cardiovascular aumenta en 10 años la expectativa de vida de un adulto mayor (Katzman, 1983). En cuanto a la demencia, se calcula que a los 60 años 1% de las personas presenta una forma clínica importante de esta enfermedad, en tanto que a los 80 años esta cifra es de 4 a 5% y a los 90 años de 20% (Schoenberg *et al.*, 1985). Las principales causas de muerte en el adulto mayor, en orden de frecuencia, son las siguientes: enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad cerebrovascular, demencias y traumatismos (Katzman, 1983).

Conocer todas las características del deterioro del sistema inmunitario relacionadas con la edad es de suma importancia para comprender los procesos relacionados con

el envejecimiento. Al respecto, se ha evidenciado que con la edad existe un aumento en la actividad de las células T supresoras, efecto que no está mediado por acción hormonal sino por actividad hipotalámica (Miller *et al.*, 1981). Esto explica la aparición de ciertas entidades en el adulto mayor, como el herpes zoster (Antel, 1993).

ENVEJECIMIENTO NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Al hablar de envejecimiento normal del sistema nervioso se hace referencia a todas las variaciones que ocurren en personas exentas de enfermedad neurológica, las cuales traen consigo cambios lentos y progresivos en funciones específicas (Katzman y Terry, 1983). No todas las funciones se alteran de igual manera durante el proceso del envejecimiento. Mientras la velocidad de aprendizaje, de procesamiento de nueva información y de reacción frente a los estímulos disminuye, otros procesos, como el almacenamiento de ideas, no se alteran en forma sustancial. Durante el envejecimiento se presentan cambios que afectan la esfera mental del paciente, su sistema motor, la sensibilidad, los reflejos, la marcha y la coordinación. Todas estas variaciones se tratan en este capítulo.

Con la edad disminuyen en forma lineal muchos aspectos fisiológicos. Los índices metabólico basal y cardiaco, la capacidad vital y el flujo plasmático renal alcanzan su nivel máximo entre los 20 a 30 años, y luego decrecen de 20 a 60% entre los 30 a 90 años (Fries, 1980).

FUNCIÓN MENTAL

A continuación se analizan los cambios más importantes en la función mental del adulto mayor, en ausencia de cualquier enfermedad concomitante del SNC.

Cambios cognitivos

Son muchos los estudios sobre el cambio de la inteligencia, la memoria y otras variables durante el envejecimiento. En general, se sabe que el desempeño intelectual de un individuo alcanza su máximo desarrollo entre los 20 y 30 años, y permanece en este nivel hasta el séptimo decenio, en ausencia de cualquier enfermedad concomitante. Debe tenerse en cuenta que la depresión, tan frecuente en el adulto mayor, muchas veces se manifiesta como un problema cognitivo, simulando una falsa demencia o "seudodemencia" (Drachman, 1982). Después de los 75 años, la capacidad intelectual declina en la mayoría de las personas, tal vez debido a un aumento inevitable en la incidencia de enfermedades concomitantes (Katzman, 1982). No obstante, debe recordarse que muchos adultos mayores tienen un desempeño intelectual brillante

Algunos autores han dividido la inteligencia en "estable" y "variable"; la primera se refiere a una serie de aspectos que no cambian con la edad (p. ej., el desempeño verbal). La segunda guarda relación con funciones que se deterioran con el envejecimiento (p. ej., la capacidad de comprender y elaborar ideas complejas). Interesa estudiar un estado llamado "preterminal", relacionado con el deterioro de todas las funciones intelectuales del individuo inmediatamente antes de su muerte, lo cual quizá refleje una cascada de deterioro neurológico que culmina con el deceso de la persona (Katzman y Terry, 1983).

Con frecuencia, el neurólogo clínico debe valorar pacientes de edad avanzada, cuya única manifestación clínica es la "pérdida de memoria". En años recientes, se ha hecho énfasis en el diagnóstico de "déficit cognitivo moderado", el cual describe pacientes sin demencia pero con pérdida de la memoria. Estas personas se presentan con una función cognitiva global que es normal y sin deterioro en las actividades de la vida diaria. Es muy importante reconocer esta entidad, ya que en una proporción de esas personas (cerca de un 10% cada año) el cuadro clínico evoluciona hasta una demencia de tipo Alzheimer, en tanto que en 10 a 15% de estos pacientes el cuadro clínico no progresa y se limita a una pérdida importante de la memoria sin alteración de alguna otra área de funcionamiento cognitivo. Es importante resaltar que se dispone de evidencia reciente que indica una disminución en el porcentaje de pacientes que evolucionan a una demencia, cuando esas personas se encuentran bajo tratamiento farmacológico. Una discusión más detallada de las opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes se presenta en el capítulo de este libro dedicado al estudio de las demencias (Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2004; Petersen, 2005; Petersen y Negash, 2008).

Desempeño verbal

La función verbal es uno de los aspectos que más se conservan con la edad. En estudios longitudinales, en los que se ha realizado seguimiento hasta durante 42 años, no se ha encontrado evidencia de disminución en la eficiencia con la cual se resuelven las pruebas de vocabulario, comprensión y otras habilidades verbales hasta los 70 años de edad (Katzman, 1982). El deterioro observado en algunos estudios, posiblemente obedezca a las diferencias existentes en la calidad de educación entre los viejos y los jóvenes, sin reflejar, por lo tanto, un verdadero deterioro del SNC.

Aprendizaje y memoria

El aprendizaje y la memoria sufren un deterioro progresivo, sobre todo después de los 70 años de edad (Katzman y Terry, 1983). Sin embargo, no todos los aspectos de la memoria se alteran con el tiempo. Entre los aspectos que no varían en forma sustancial se encuentran la memoria inmediata (o primaria), la recuperación de la información almacenada en los primeros decenios de la vida (llamada

también memoria remota, es un parámetro de gran importancia para diagnosticar la demencia) y la memoria semántica (o sea, la capacidad para almacenar y recuperar ideas). En contraste, está la memoria a corto plazo, que disminuye en gran parte de los adultos mayores. La capacidad de las personas normales para almacenar nueva información se reduce con la edad, sobre todo después de los 60 años (Drachman, 1987). La dificultad del adulto mayor para procesar informaciones verbal y visual explica lo anterior. Éste es quizás uno de los puntos cardinales para explicar las dificultades de aprendizaje de las personas de más de 65 años. Un aumento en el tiempo requerido para procesar centralmente esta información, la dificultad para incorporar material abstracto, el nivel educativo y la limitación en las estrategias nemotécnicas usadas, son otras de las explicaciones señaladas para entender el deterioro de la memoria a corto plazo y del aprendizaje observado durante el envejecimiento (Hulicka y Grossman, 1967).

Algunos cambios en la función sináptica, en particular en el hipocampo (Vernadakis, 1985), la pérdida neuronal del lóbulo temporal, la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro aparentemente normal a los 80 años, los cambios en el sistema colinérgico (Drachman *et al.*, 1974) y las variaciones en la concentración de neuropéptidos de origen hipotalámico (Bartus, 1979), son otras teorías que pretenden explicar estos cambios.

Comportamientos que requieren velocidad y procesamiento a nivel central

Aquellas funciones que requieren velocidad en el procesamiento de la información (y velocidad de reacción) alcanzan su capacidad máxima a los 20 años, y luego comienzan a declinar en forma lineal. Estos cambios se reflejan en la disminución de la eficiencia con la cual un adulto mayor realiza ciertas actividades (Katzman y Terry, 1983). La lentitud progresiva de una serie de actos es normal en el proceso de envejecimiento. Esta lentificación se manifiesta en actos motores simples (p. ej., correr), percepciones sensoriales, velocidad de reacción luego de un estímulo y todas las actividades que requieren procesamiento a nivel del SNC (Katzman y Terry, 1983).

Las actividades motoras que necesitan fuerza o coordinación alcanzan su máximo desempeño al final de los 15 años y comienzo de los 20, cuando se inicia su deterioro progresivo. Mientras una persona de 20 años corre 200 m en 20 seg, a los 80 años hace el mismo recorrido en 41.2 seg. Sin embargo, el desempeño físico de los adultos mayores atléticamente activos es mejor que el de los jóvenes no entrenados (Katzman, 1982). La velocidad de contracción muscular, es decir, el tiempo transcurrido entre la llegada del impulso al músculo y su contracción efectiva también aumenta con la edad.

Con el envejecimiento la velocidad de conducción a lo largo de los nervios periféricos también disminuye. Un ejemplo de ello es la velocidad de conducción del nervio cubital, la cual disminuye de 55.7 ± 2 m/seg entre los 20 y 29 años, hasta 48.5 ± 1.8 m/seg a los 80 años (Laufer

y Schweitz, 1968). El procesamiento de las percepciones también se afecta por la edad, lo cual en gran parte se debe a un aumento en el tiempo requerido para procesar a nivel central la información sensitiva. Esto último se ha explorado midiendo el tiempo que debe existir entre dos estímulos para que la persona los perciba. Este intervalo aumenta entre 20 y 70% entre los 20 y 60 años de edad. Probablemente, este fenómeno sea el mayor factor del incremento en el tiempo de reacción observado en el paciente de edad avanzada.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Es de gran interés el concepto de la vejez como un estado hiperadrérgico, en un intento por explicar algunos de los cambios fisiológicos más observados con la edad; entre ellos variaciones en los reflejos vasculares y cardiacos, potencia sexual y respuestas pupilares (Katzman y Terry, 1983). En los pacientes ancianos se ha descrito un estado de hiperactividad simpática respaldada por el hallazgo de niveles altos de catecolaminas en la sangre (Rowe y Troen, 1980). Son muchos los efectos de este estado en el adulto mayor. Sin embargo, una de las repercusiones más importante se encuentra en el desempeño de funciones cognitivas, en especial las que requieren velocidad. Ello explica la mejoría de la función cognitiva observada en estos pacientes con el uso de bloqueadores de receptores adrenérgicos (Katzman y Terry, 1983).

El flujo sanguíneo y, por lo tanto, el metabolismo cerebral sufren importantes variaciones con la edad. Fazekas *et al.* (1955), valoraron las variaciones del flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico de oxígeno con el envejecimiento, encontrando que entre los 60 y 99 años de edad el flujo sanguíneo cerebral es, en promedio, de 47.7 mL/min/100 g en la corteza visual, y el consumo de oxígeno es de 2.7 mL/min/100 g de tejido. En contraste, en personas jóvenes, estos valores son de 57.5 para el flujo sanguíneo cerebral y 3.2 para el consumo metabólico de oxígeno. Wang *et al.* (1974), utilizando xenón 133 (un método muy confiable para medir el flujo sanguíneo cerebral), encontraron que el flujo sanguíneo cerebral disminuye hasta 24% en las regiones parietales de adultos mayores si se les compara con pacientes jóvenes.

CAMBIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

Las alteraciones del electroencefalograma (EEG) observadas durante la vejez (Celesia, 1987) son cuatro:

Lentificación del ritmo alfa (α)

Entre los 20 y 40 años, el ritmo α es, en promedio, de 10 Hz; a los 70 años, la media es de 9.5 Hz, y después de los 90 de 8.5 Hz. Entre las explicaciones que se han dado a este fenómeno están la disminución del flujo sanguíneo cerebral y la pérdida de colina acetiltransferasa (un marcador de actividad colinérgica que disminuye con la edad; Drechsler, 1978).

Lentificación focal en las regiones temporales

Más observada en el área temporal izquierda, esta lentificación consiste en descargas de 3 a 8 Hz. Algunos estudios (Torres *et al.*, 1983) informan la presencia de actividad theta θ temporal izquierda hasta en 42% de los pacientes.

Aumento de la actividad de vigilia

La actividad de vigilia aumenta en un rango de 14 a 30 Hz en las personas ancianas. Esto tiende a ser más prominente en las regiones centrales (Celesia, 1987).

Lentificación difusa bilateral

A pesar de informarse como normal en muchas series (Celesia, 1987), otros autores señalan que este dato electroencefalográfico es más frecuente en pacientes con deterioro mental (Torres *et al.*, 1983).

CAMBIOS EN LOS POTENCIALES EVOCADOS

Un análisis detallado de la neurofisiología de los potenciales evocados es algo que escapa al propósito de este capítulo. Para ello, el lector debe remitirse al capítulo dedicado especialmente al tema en este libro. Aquí sólo se enumeran algunos de los cambios más importantes en las respuestas evocadas durante el envejecimiento.

El tiempo de latencia de los potenciales auditivos aumenta con la edad avanzada. Este incremento se realiza a expensas de la onda I, lo cual sugiere un cambio a nivel periférico, concretamente en el oído medio y en el VIII par craneal (Celesia, 1987). En los potenciales evocados somatosensoriales también se observan cambios con aumento de la latencia absoluta de la onda B. El tiempo de latencia de los potenciales visuales se incrementa después de los 40 años (Celesia y Daily, 1987). Otras alteraciones de las respuestas evocadas se relacionan con procesos patológicos específicos, y por ello no se estudian en esta sección.

VARIACIONES EN LA FARMACOLOGÍA

La biodistribución y metabolismo de muchos fármacos varían de manera importante con el envejecimiento. Entre los múltiples factores que originan este cambio se encuentra una disminución de alrededor del 15% en el contenido total de agua y de grasa en el paciente de edad avanzada. Con algunas excepciones, muchos de los fármacos psicotrópicos son liposolubles, lo cual, por las razones antes mencionadas, resulta en un aumento en el volumen de distribución y acumulación del medicamento así como en la duración de su efecto. Por el contrario, los fármacos hidrosolubles tienen un menor volumen de distribución, lo que se traduce en un aumento en los niveles séricos con el consecuente incremento de los efectos de la sustancia. Un número importante de pacientes an-

cianos reciben diuréticos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dando como resultado una disminución aun mayor del volumen extracelular, lo cual se traduce clínicamente en una mayor toxicidad. Un ejemplo es el etanol; éste tiene un efecto mayor en personas ancianas debido a la disminución en el volumen de distribución.

Los pacientes ancianos tienen una sensibilidad especial al uso de neurolépticos. Esto se debe a los cambios en el volumen de distribución antes señalados, además de un incremento en la sensibilidad de los receptores. Por todo lo anterior, es común observar en estas personas sedación, hipotensión ortostática, síntomas extrapiramidales y reacciones colinérgicas. Las benzodiazepinas son otro grupo de fármacos a menudo prescritos en el paciente mayor de 70 años. Debe recordarse que estos fármacos son altamente liposolubles, lo cual resulta en una mayor acumulación en el paciente anciano, generando somnolencia y confusión.

CAMBIOS GAMMAGRÁFICOS

Antes de abordar los cambios gammagráficos propios del envejecimiento, es preciso advertir sobre la presencia de numerosos datos tomográficos sin contraparte clínica. Aquí sólo se describen los cambios gammagráficos más frecuentemente observados en el paciente que envejece sin enfermedad neurológica concomitante.

El cerebro alcanza su máximo volumen al comienzo de los 20 años de edad (Stears, 1987), pero la pérdida de este volumen sólo se evidencia hasta después de los 60 años de edad. La atrofia cortical y el crecimiento del sistema ventricular son las dos características tomográficas más usuales en el paciente de edad avanzada. La relación entre el área del sistema ventricular y el volumen total intracraneal aumenta 3 a 40% de los 20 a los 49 años de edad, y 14 a 17% de los 80 a los 89 años de edad (Jacoby *et al.*, 1980).

CAMBIOS EN LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Es común encontrar lesiones puntiformes de menos de 5 mm de diámetro en las imágenes T2 en los estudios de resonancia magnética (RM) en pacientes adultos mayores. Algunos estudios han estimado que la incidencia de estas lesiones aumenta de 11% en el cuarto decenio de la vida, a 65% en pacientes mayores de 69 años de edad. Estudios anatomopatológicos indican que la causa más usual de estas alteraciones observadas en la RM es el daño perivascular menor sin infarto. Otras causas son alargamiento de los espacios perivasculares y la presencia de pequeñas arterias ectásicas. De manera similar, algunos pacientes, neurológicamente intactos, presentan zonas de desmielinización atrófica perivascular. Debe tenerse en cuenta que la detección de hiperintensidades difusas alrededor de los ventrículos se consideró, en el pasado, como importante para el diagnóstico de la enfer-

medad de Binswanger; en la actualidad, el verdadero significado patológico de estas lesiones se desconoce, y algunos autores han llegado a considerar que pueden formar parte del cuadro de envejecimiento normal del sistema nervioso central. Otro cambio importante en los estudios de IRM en el paciente anciano normal es el depósito de hierro en los núcleos de la base, lo cual se manifiesta con cambios en la señal T2 (acortamiento de la señal). Un punto de especial relevancia es la atrofia cerebral. Debe recordarse que la atrofia de la sustancia gris es mayor que la de la sustancia blanca hasta la edad de los 50 años; después, la relación sustancia gris/sustancia blanca aumenta, lo cual sugiere una mayor pérdida de sustancia blanca después de esta edad. Asimismo, el aumento en el volumen ventricular comienza a notarse alrededor del quinto decenio de la vida en varones y del sexto en mujeres. También es importante tener en cuenta que la distribución de la atrofia cortical no es uniforme, ya que la corteza frontal se atrofia en individuos normales con más rapidez que otras partes del hemisferio. Por último, el volumen de la sustancia gris cortical y subcortical disminuyen significativamente durante el envejecimiento normal.

ANATOMÍA DEL SNC

Anatomía macroscópica

Se calcula que el peso encefálico disminuye 10 a 14% con la senescencia (Dekaban y Sadowsky, 1978). Al respecto, Terry *et al.*, (1981) encontraron que dicho peso entre los 70 y 89 años de edad es de 930 y 1 350 g. Otros autores consideran que anualmente los adultos mayores normales sanos pierden hasta 6 g de tejido cerebral (Kemper, 1993). La forma como se altera el volumen encefálico se estudia mejor mediante la relación volumen cerebral/volumen de la bóveda craneal. Esta relación es de 0.92 hasta los 55 años de edad y luego comienza a disminuir hasta llegar a 0.83 a los 90 años (Katzman y Terry, 1983; Davis y Wright, 1977). La mayor disminución del volumen intracraneal ocurre a expensas del prosencéfalo. El cerebelo se afecta en una proporción mínima. Corsellis (1976) encontró que, en los primeros 50 años de la vida, se pierde más sustancia gris que blanca; después de los 50 años, la pérdida de sustancia blanca es mayor. Análisis de especímenes *post mortem* demuestran una dilatación moderada de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. El acueducto y el cuarto ventrículo participan en menor grado de esta dilatación (Katzman y Terry, 1983).

ANATOMÍA MICROSCÓPICA

Anatomía vascular cerebral

Las arteriolas intracerebrales y las vénulas del adulto mayor con frecuencia tienen formaciones sinusoidales (Katzman y Terry, 1983). El diámetro de los capilares aumenta al igual que su número por unidad de tejido

encefálico, tal vez como mecanismo compensatorio a la disminución de la masa encefálica. El depósito de amiloide en la vasculatura cerebral del sujeto de edad avanzada es un tema bastante interesante. En los dos últimos decenios, la angiopatía amiloide se ha reconocido como causa importante de hemorragia cortical en el paciente normotenso mayor de 70 años (Hunziker *et al.*, 1978).

Disminución de la población neuronal

La pérdida neuronal no afecta por igual a todas las regiones encefálicas. La mayor parte de los estudios al respecto coinciden en informar la conservación de la población neuronal en los núcleos de médula, puente e hipotálamo. El núcleo del IV, VI y VII pares craneales, así como el núcleo olivar inferior, entre otros, conservan de manera relativamente constante su población neuronal a lo largo de toda la vida (Katzman y Terry, 1983). Lo contrario ocurre en el *locus ceruleus* y la sustancia negra, que sufren una pérdida neuronal significativa a partir del tercer y cuarto decenios de la vida. Las células cerebelosas de Purkinje disminuyen 25% a los 60 años; lo mismo ocurre con las células de la capa granulosa. A los 65 años, en el putamen se produce una pérdida aproximada de 25% en la población de neuronas largas y cortas (Bugiani *et al.*, 1978). La parte encefálica en la cual se ha informado mayor pérdida neuronal es la región temporal superior, donde se calcula una disminución cercana a 50% de la población neuronal. La región precentral pierde casi 44% de sus neuronas entre los 80 y 95 años (Terry, 1982). La segunda y cuarta capas de la corteza son las que más se afectan (Katzman y Terry, 1983).

Devaney y Johnson (1980) estudiaron la pérdida neuronal por gramo de tejido cerebral y encontraron que mientras a los 20 años hay 46 millones de neuronas por gramo de tejido cerebral en la corteza visual, a los 80 años esta cifra disminuye a 24 millones. Algunos autores estiman una pérdida diaria que oscila entre las 50 000 y 100 000 neuronas (Drachman, 1982; Vernadakis, 1985).

Todavía no se esclarece el mecanismo por el cual desaparecen las neuronas. No hay huella de cariorrexis, picnocitosis o neuronofagia. Algunos autores han considerado posible la existencia de anticuerpos específicos contra la población neuronal. Otras teorías refieren la presencia de un virus lento o incluso la acción de toxinas procedentes del ambiente. Todo ello se encuentra en fase de investigación, sin que haya algo en conclusivo hasta el momento (Katzman y Terry, 1983).

Alteraciones en las dendritas

Estas estructuras también sufren cambios durante el envejecimiento. Sin embargo, no todas las neuronas se alteran en igual forma. Mientras las dendritas de las células piramidales del hipocampo conservan su crecimiento a lo largo de toda la vida, algunas neuronas neocorticales sufren alteraciones en su sistema dendrítico, particularmente las dendritas basales (Buell y Coleman, 1979). Debe recordarse que a las espinas dendríticas se les ha

asignado una función importante en el ingreso de la información a la neurona (Bliss y Gardner-Medwin, 1973). Las neuronas de la vía piramidal adquieren una punta roma durante el envejecimiento y, con frecuencia, su diámetro varía a lo largo de todo el recorrido. La tercera y quinta capas de la corteza son las regiones que muestran mayor alteración a nivel de estas estructuras. El número de dendritas por unidad de longitud neuronal también disminuye con la edad (Katzman y Terry, 1983).

Lipofuscina

Es un pigmento amarillento que aparece en los tejidos que envejecen y su presencia se ha asociado con la rotura de membranas citoplasmáticas y la peroxidación de algunos compuestos (Vernadakis, 1985). La lipofuscina comienza a aparecer desde épocas tempranas de la vida. En el núcleo olivar inferior, su presencia se advierte desde los 20 años (Katzman y Terry, 1983).

BIOQUÍMICA DEL ENVEJECIMIENTO

Durante el envejecimiento normal, la concentración de neurotransmisores en áreas cerebrales específicas sufre cambios que producen manifestaciones clínicas importantes. A continuación se describen en forma somera los cambios más relevantes en algunos de los neurotransmisores durante el proceso normal del envejecimiento.

Dopamina

Aunque algunos estudios han informado que las concentraciones de dopamina disminuyen con la senescencia, otros trabajos no han corroborado estos datos (Bowen *et al.*, 1980). En investigaciones realizadas por Thao *et al.*, (1980), se documentó una pérdida de hasta 40% de los receptores para dopamina en pacientes mayores de 60 años.

Noradrenalina

Las concentraciones de noradrenalina en el cerebro se han estudiado mediante estimaciones de la enzima dopamina β -hidroxilasa. Los datos sobre su cambio en el cerebro que envejece son contradictorios, y mientras algunos autores informan disminución, otros no señalan cambio alguno, e incluso otros mencionan un aumento en las concentraciones de noradrenalina (Katzman y Terry, 1983). Al igual que con la dopamina, algunos estudios indican una reducción de los receptores de noradrenalina en la población geriátrica (Greenberg y Weiss, 1978; Thal *et al.*, 1980).

Monoaminoxidasa (MAO)

La mayoría de los autores coincide en describir un aumento en la concentración de la forma β de la MAO con la edad, sobre todo en el globo pálido, el hipocampo, la sustancia negra y la corteza frontal.

Serotonina

La medición de 5-hidroxitriptamina realizada hasta el momento indica disminución de la concentración de serotonina en el encéfalo de la persona que envejece (Katzman y Terry, 1983). Es de particular interés el concepto de algunos autores sobre la serotonina como un "marcapasos" de todos los cambios relacionados con el envejecimiento del sistema nervioso (Timiras *et al.*, 1982).

Ácido γ -aminobutírico

La concentración de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD, que da origen a la síntesis del ácido γ -aminobutírico) disminuye en el encéfalo con la edad, sobre todo en el tálamo. Otras situaciones que se han asociado con la disminución de esta enzima son el coma y el estado *pre mortem*. Debe tenerse en cuenta que las estructuras extrapiramidales son muy sensibles a la alteración de la concentración de ácido γ -aminobutírico (Vernadakis, 1985).

Acetilcolina

Las variaciones en la concentración de este neurotransmisor son de particular interés, debido a su relación con los cambios observados en el paciente con demencia. Al respecto, debe recordarse que, durante el envejecimiento normal, la concentración de la enzima colina acetiltransferasa disminuye entre los 60 y 90 años de edad en el hipocampo y la corteza frontal.

ENVEJECIMIENTO NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico también experimenta muchos cambios con el paso del tiempo, que repercuten en la sensibilidad, la función motora y el desempeño del sistema nervioso autónomo. A continuación se describen los cambios más importantes en cada uno de estos niveles, resaltando su importancia clínica y los aspectos electrofisiológicos.

SENSIBILIDAD

Aspectos clínicos

Los cambios relacionados con la edad en los nervios y receptores periféricos condicionan la aparición de una serie de alteraciones consideradas normales durante el proceso del envejecimiento (Freimer y Cornblath, 1993). La pérdida de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores es un dato muy común en personas de edad avanzada. Lo contrario ocurre en las extremidades superiores, donde esta modalidad de sensibilidad sufre poco o ningún cambio. Se calcula que a partir de los 50

años de edad hay pérdida considerable de la sensibilidad vibratoria. Se estima una pérdida importante en 10% de las personas a los 60 años, en tanto que a los 75 años el porcentaje de pacientes afectados oscila entre 33 y 50% (Drachman, 1982). Se ha mencionado que el aumento del umbral para percibir la vibración se debe a ciertos factores, como procesos degenerativos de la médula espinal, traumatismo en las raíces nerviosas, isquemia de los nervios periféricos, cambios en la mielina del nervio periférico, deficiencia nutricional o una disminución en el número de los receptores en los dedos de los pies de los adultos mayores (Schaumburg *et al.*, 1983).

La sensibilidad táctil también se ha encontrado levemente afectada en el adulto mayor. Según algunos estudios, la pérdida máxima de esta forma de sensibilidad se observa entre los 30 y 40 años, cuando hay una reducción de hasta cuatro veces en la intensidad de la percepción de la sensación táctil (Millodott, 1977). La sensibilidad térmica también se altera con la vejez. Al respecto, se ha descrito una disminución en la capacidad para discriminar entre el frío y el calor en el anciano (Schaumburg *et al.*, 1983). Además, el umbral para el "dolor profundo" se encuentra incrementado (Lasagna, 1971).

Cambios morfológicos

En los ganglios sensitivos se han encontrado depósitos de lipofuscina y cromatólisis, ambos procesos relacionados con la edad. Los cambios observados en las fibras nerviosas sensitivas y las raíces dorsales se han dividido en dos grupos: regresión mielínica y regresión axonal.

Regresión mielínica

Se caracteriza por un aumento en la cantidad de lisosomas y por fragmentos de desmielinización paranodal o segmental (Schaumburg *et al.*, 1983). Ésta es una de las razones por las cuales debe tenerse gran cuidado con el diagnóstico de enfermedad desmielinizante en el adulto mayor.

Regresión axonal

Se caracteriza por degeneración de las fibras nerviosas mielinizadas con remielinización incompleta. En los receptores periféricos también se producen cambios importantes. Según lo anterior, la población de terminaciones nerviosas libres en áreas específicas de la piel sufre cambios regresivos a partir de los 30 años de vida. Los corpúsculos de Meissner y Paccini sufren cambios, y algunos postulan una pérdida de esos receptores en los dedos de las manos y los pies de los ancianos (Bolton *et al.*, 1966). Sumado a lo anterior, la cápsula de los husos musculares sufre adelgazamiento durante la senescencia.

Los cambios en las columnas dorsales de la médula espinal también explican buena parte de las variaciones en la sensibilidad de la persona de edad avanzada. Se sabe que los haces y el núcleo *gracilis* son los sitios del sistema nervioso más vulnerables a los cambios propios del envejecimiento (Schaumburg *et al.*, 1983). Varios

estudios histológicos han descrito la presencia de nódulos en las neuronas de estos haces nerviosos. Si bien estas alteraciones son comunes a todos los individuos que envejecen, también lo son para algunas entidades clínicas, como la distrofia infantil neuroaxonal.

Cambios electrofisiológicos

El potencial de acción de todos los nervios sensitivos disminuye con la edad en su velocidad y amplitud, particularmente entre los 30 y 90 años de edad. En el nervio cubital, la velocidad de conducción disminuye 1 m/seg por cada 10 años entre los 20 y 55 años, y 3 m/seg cada 10 años después de los 55 años (Musnant, 1982).

SISTEMA MOTOR

Aspectos clínicos

La pérdida de masa muscular es un evento común en los ancianos. Al respecto, se calcula una disminución de la masa muscular hasta de 43% con la vejez (Serratrice *et al.*, 1968). Este fenómeno es más notorio en los muslos, las pantorrillas y los músculos intrínsecos de la mano, y no se acompaña de fibrilaciones o fasciculaciones. Sin embargo, el desuso no es la única causa de este fenómeno. Se ha observado también una pérdida importante de fibras musculares como parte del proceso normal del envejecimiento. Las fibras más vulnerables son las de tipo II, sobre todo en mujeres (Anniansson *et al.*, 1978). Debe tenerse cuidado al interpretar la pérdida de masa muscular como un fenómeno exclusivamente dependiente de la edad. Al respecto, debe recordarse la existencia de dos entidades patológicas asociadas con cambios en la masa muscular en el anciano: la fibrosis muscular y la atrofia muscular senil.

Fibrosis muscular

Observada en personas inmóviles durante largos periodos, esta entidad es una causa frecuente de pérdida de la masa muscular.

Atrofia muscular senil

Este término describe un grado extremo de atrofia acompañado por fasciculaciones. La atrofia de los músculos interóseos y de la eminencia tenar es una de las principales manifestaciones clínicas de esta entidad (Musnant, 1982). En este punto, de tenerse en cuenta que la capacidad de regeneración del músculo disminuye con la edad (Musnant, 1982). La atrofia y la disminución de las fibras musculares ocasionan cambios en la fuerza muscular isométrica, la cual alcanza su punto máximo a los 18 años, y se mantiene hasta el quinto decenio de la vida cuando comienza a declinar en forma lineal hasta los 80 años.

Cambios morfológicos

A nivel de las raíces nerviosas ventrales se ha encontrado pérdida de las fibras nerviosas, aumento del tejido conectivo y alteración en el recubrimiento de la mielina. Se calcula que las raíces lumbosacras pierden unas 350 fibras por cada 10 años de vida (Kawamura *et al.*, 1977). Otros estudios estiman una pérdida de 32% en la población neuronal de las raíces anteriores y posteriores entre los 30 y 89 años de edad (Musnant, 1982). Al final del tercer decenio se comienzan a observar cambios en las terminaciones nerviosas motoras (Schaumburg *et al.*, 1983).

Cambios electrofisiológicos

La electrofisiología de la fibra nerviosa motora comienza a deteriorarse desde épocas muy tempranas de la vida. La velocidad de conducción a través de los nervios motores disminuye 1 m/seg por cada 10 años, a partir de los 15 años de edad. Asimismo, con la edad se reduce la capacidad para mantener la transmisión sináptica en las terminaciones nerviosas motoras. Ocasionalmente, en la electromiografía del paciente anciano se observan patrones de desnervación y reinervación, sin que haya antecedente de traumatismo o de otra enfermedad subyacente (Musnant, 1982).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Aspectos clínicos

Alteraciones en las respuestas pupilar, cardiovascular, térmica y secretora, revelan cambios con la edad a nivel del sistema nervioso autónomo. Las pupilas del paciente anciano con frecuencia son mióticas y reaccionan muy poco al estímulo luminoso y a la acomodación. La respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva se altera y pueden ocurrir hipotensión ortostática y alteraciones de la regulación térmica. La disminución en la lacrimación se constituye en un dato muy frecuente en las etapas extremas de la vida (Weitzman, 1983).

Cambios morfológicos

El número de neuronas de las columnas intermediolaterales de la médula espinal disminuye con la edad. La cadena ganglionar simpática y, en menor grado, otros ganglios sufren cambios similares. De la misma manera, la pigmentación neuronal aumenta y la vacuolización de los cuerpos celulares es un hallazgo frecuente.

EXAMEN NEUROLÓGICO DEL PACIENTE ANCIANO

Al explorar a un paciente anciano es necesario tener en cuenta algunos datos que, si bien pueden ser patológicos en la revisión de un paciente joven, son normales en la

valoración del adulto mayor. Al respecto, debe tenerse en mente la importancia del reconocimiento de los datos normales en el estudio neurológico de acuerdo con la edad, ya que de ello dependerá una adecuada diferenciación entre el paciente anciano normal y el que presenta un cuadro patológico. A continuación se describen las principales características de la exploración neurológica en el paciente anciano normal. En lo posible, la información se debe obtener no sólo del paciente, sino también de sus familiares y amigos.

Estado mental

Las principales características del estado mental se describieron al principio de este capítulo. Aquí únicamente se hace hincapié en la relativa conservación de la memoria inmediata y remota del paciente anciano con alteración de la memoria reciente (p. ej., un paciente anciano recordara muy bien el día de su matrimonio, pero, tal vez, no lo que comió por la mañana; Wolfson y Katzman, 1983). Debe tenerse presente el estado anímico del paciente, toda vez que un estado depresivo puede simular un problema demencial (seudodemencia).

Exploración de los pares craneales

Cerca de 20 a 25% de los pacientes que se encuentran entre el tercer y noveno decenios de su vida presentan pupilas mióticas (Schneck, 1982). Entre los 30 y 90 años el tamaño pupilar disminuye 2.6 mm en la oscuridad y 1.7 mm en la luz. En ocasiones, puede observarse anisocoria, sin que ello corresponda a algún proceso patológico de base. La convergencia ocular y el fenómeno de Bell también pueden encontrarse disminuidos en numerosos casos (Drachman, 1982).

A partir de los 40 años se encuentra dificultad progresiva para mirar hacia arriba y, aunque con menor frecuencia, la mirada hacia abajo también puede estar afectada. La sensibilidad del reflejo corneal disminuye con la edad. La pérdida de la audición, motivo de consulta muy importante en el anciano, se tratara en forma detallada más adelante en este capítulo.

Por último, debe tenerse en cuenta que una pérdida significativa de la agudeza visual se observa hasta en 6% de las personas mayores de 65 años y en 46% de las mayores de 85. Al respecto, es importante recordar que la degeneración macular senil, el glaucoma y las cataratas son las tres causas más importantes de pérdida visual en el paciente anciano (Wright y Henkind, 1983). Los movimientos oculares de seguimiento también están disminuidos en el adulto mayor (Critchley, 1956).

Exploración del sistema motor

La "apariencia extrapiramidal" (paciente aquinético e hipertónico) y un grado leve de paratonía pueden considerarse como normales en el paciente mayor de 69 años (Schneck, 1982). La postura del paciente anciano es flexionada e inmóvil más que flexible y erecta. Esto se

explica, en parte, por la pérdida neuronal del sistema dopaminérgico. Asimismo, la marcha se encuentra alterada y recuerda en algo la del paciente con Parkinsonismo. Se trata de una marcha que puede variar desde una inestabilidad inespecífica hasta una verdadera apraxia. Las explicaciones más comunes para estas variaciones son los cambios en los núcleos basales, la degeneración dendrítica y la atrofia de los lóbulos frontales. A lo anterior se debe añadir la pérdida de la sensibilidad propioceptiva observada en las extremidades inferiores (Katzman y Terry, 1983). La fuerza del paciente anciano está disminuida y su exploración puede hacerse difícil por los problemas articulares propios de la edad.

Exploración de la sensibilidad

Como se explicó anteriormente, los ancianos pierden hasta un 50% de la sensibilidad vibratoria. Otras modalidades sensoriales tales como la táctil, la térmica y la del dolor profundo también se encuentran afectadas. Sin embargo, la sensibilidad posicional rara vez se afecta en el paciente anciano normal.

Reflejos

Los reflejos se pueden encontrar disminuidos o incluso ausentes hasta en 10% de los ancianos, lo cual puede considerarse un dato normal en ausencia de cualquier tipo de neuropatía. Asimismo, los reflejos plantares son neutros o extensores hasta en 5% de las personas ancianas y los reflejos abdominales superficiales faltan en una gran proporción de la población geriátrica. El reflejo glabellar puede estar presente hasta en 30 a 35% de los ancianos y el palmomentoniano se ha observado en 50% de las personas mayores de 65 años con un proceso normal de envejecimiento (Drachman, 1987). La presencia simultánea de los reflejos de trompa, palmomentoniano y corneomandibular se considera anormal; en cambio, el hallazgo de dos de estos reflejos puede ser normal.

Coordinación

Hasta 50% de los pacientes en el séptimo decenio y 20% de los pacientes en el octavo de la vida pueden tener dismetría en la prueba dedo-nariz y dificultad para realizar movimientos rápidos-alternados (Schneck, 1982). Otro dato muy frecuente en la exploración clínica del anciano es la pérdida de la capacidad para sostenerse apoyado en una extremidad y la alteración de la marcha en tándem. Aunque probablemente algún grado de alteración vestibulocerebelosa explique estos cambios, la pérdida de un número considerable de fibras nerviosas mielinizadas y neuronas bipolares es la causa más aceptada hasta el momento (Katzman y Terry, 1983).

PÉRDIDA DE AUDICIÓN

La pérdida de audición es uno de los motivos de consulta más frecuente del paciente anciano. Se calcula que

afecta a 25% de la población geriátrica (Ruben y Kruger, 1983). Entre los 45 y 64 años, la prevalencia de pérdida auditiva se incrementa tres veces, observándose un aumento similar luego de los 65 años. La prevalencia de déficit auditivo en varones y mujeres entre los 75 y 79 años de edad es de 48% (Ruben y Kruger, 1983). Todo ello justifica una aproximación clínica cuidadosa al paciente anciano con pérdida de la audición. Debe tenerse en cuenta que la combinación de problemas cognitivos y la pérdida de audición pueden generar cambios psiquiátricos graves en un individuo, incluyendo la ideación paranoide.

La causa más frecuente de pérdida auditiva a nivel de conducto auditivo externo es el tapón de cerumen, que se calcula disminuye la audición hasta en 30 dB (Schuknecht, 1974). En la vejez, la audición se pierde inicialmente para los tonos altos. Esto se explica porque la parte más vulnerable de la cóclea (caracol) es su primera vuelta, la cual registra los tonos altos. También hay que tener presente el uso de algunos fármacos como causa de la sordera. Entre ellos, el más común es el ácido acetilsalicílico (Ruben y Kruger, 1983), seguido por otros agentes ototóxicos como los aminoglucósidos y los diuréticos, en especial el ácido etacrínico, y en menor grado, la furosemida (Noffsinger *et al.*, 1975).

SUEÑO

Los trastornos del sueño, particularmente el insomnio, constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica médica. A continuación se describen algunas de las características más importantes del sueño en el anciano. Por lo general, el adulto mayor despierta muy a menudo durante la noche, se levanta más temprano en la mañana y durante el día tiene cortos periodos de sueño (Vitiello *et al.*, 1992).

Estudios electroencefalográficos han confirmado modificaciones importantes en algunas etapas del sueño. Así, se ha encontrado disminución de la fase 4, con una fase 2 intacta (Weitzman, 1983). El tiempo de REM total se reduce en el anciano en comparación con el de un individuo joven. Sin embargo, la relación tiempo REM/tiempo total de sueño se mantiene constante (Kahn *et al.*, 1970). En la mayor parte de los estudios se ha encontrado una disminución del tiempo total de sueño de 7.5 h en el adulto joven a 5.5 h en el anciano (Tune, 1969). Al parecer, todos estos cambios en el patrón del sueño corresponden a variaciones en las funciones hipotalámica y neuroendocrina, que cambian el ritmo monofásico circadiano del adulto joven a un ritmo multifásico circadiano observado en el anciano (Weitzman, 1983).

Insomnio

Es una alteración del sueño que en la mayor parte de los casos obedece a trastornos psiquiátricos, muy a menudo trastornos depresivos monopolares. El EEG de estos pacientes tiene alteraciones características: el llamado "sueño alfa-delta", la presencia de husos durante el sueño REM, y los movimientos rápidos de los ojos durante la fase 2, con husos y complejos K (Weitzman, 1983; Weitzman

et al., 1979). La administración de fármacos sedantes, sobre todo en dosis altas, produce un patrón de actividad beta (20 a 30 Hz) en el EEG. El uso indiscriminado de barbitúricos y benzodiazepinas para tratar el insomnio en el anciano es un problema lamentablemente común en la práctica médica. En los EUA, se calcula que 42% de los barbitúricos se utilizan en personas de más de 65 años. A lo anterior debe de añadirse que, a pesar de haberse documentado que el efecto promotor del sueño de los hipnóticos no supera las dos semanas, el promedio de duración de muchas de las prescripciones médicas es de 40 a 50 días. Asimismo, debe tenerse en cuenta el peligro potencial de crear farmacodependientes al administrar benzodiazepinas para el insomnio. Antes de prescribir cualquier fármaco a un paciente con este problema, se precisa un estudio psiquiátrico completo.

TEMBLOR ESENCIAL

Con el déficit multisensorial, el temblor esencial es una de las alteraciones neurológicas más comunes en la población geriátrica. En seguida, se hace referencia en forma sucinta al temblor esencial y posteriormente se hace lo propio con el vértigo en el paciente anciano, como manifestaciones de un proceso más complejo: el déficit multisensorial.

El temblor esencial es una alteración del movimiento que no progresa a bradicinesia, ataxia o a cualquier otro problema neurológico (Fahn, 1986). Por esto último, muchos autores lo denominan temblor esencial benigno. Puede aparecer en cualquier momento de la vida, pero es más frecuente en edades avanzadas, de donde se desprende su denominación de temblor senil muy utilizada en la literatura neurológica. En sus comienzos, el temblor se observa en estados de excitación o nerviosismo. Después, la amplitud del movimiento aumenta y éste se evidencia en todo momento. La región de aparición más usual es la porción distal de los miembros superiores, y se puede extender luego hacia cuello y cuerdas vocales (Jankovic y Fahn, 1980). Muchas veces afecta en forma simétrica los miembros superiores. En miembros inferiores es muy poco frecuente; en este caso, siempre debe pensarse en otra causa para explicar el temblor. El temblor esencial es más frecuente en el sexo femenino y en afroamericanos. Hasta en 50% de los pacientes, el antecedente familiar es positivo para temblor esencial. Puede haber un rasgo hereditario autosómico dominante (Fahn, 1982). El temblor esencial tiende a aumentar con la acción (p. ej., cuando el paciente intenta escribir). En ocasiones, sus características pueden confundirlo con un temblor cerebeloso. Si esto ocurre, la ausencia de otros signos de daño cerebeloso ayudan al diagnóstico (Fahn, 1986). Cuando afecta en forma aislada las cuerdas vocales, debe diferenciarse de la disfonía espasmódica, ya que ambos procesos pueden ocasionar alteraciones del habla.

La frecuencia del temblor esencial es inferior a 8 Hz (Marshall, 1962). En la mayor parte de los casos, la contracción de los músculos agonistas y antagonistas es sincrónica; al contrario de lo que ocurre en el paciente con

Parkinson, en quien se observa una contracción alternada de estos grupos musculares (Fahn, 1986). Los bloqueadores β -adrenérgicos han dado buenos resultados en estos pacientes. Cuando no hay contraindicación, dosis mínimas de propranolol alivian el temblor leve y aun el moderado. Según algunos estudios, no se ha encontrado algún efecto beneficioso en las formas graves (Sorensen *et al.*, 1981). En estos casos algunos autores han informado que el diazepam y la primidona son efectivos (Fahn, 1972).

VÉRTIGO

El vértigo es uno de los motivos de consulta más frecuentes del paciente anciano. Sin embargo, es común interpretar mal este síntoma y, por lo tanto, el plan terapéutico con frecuencia es inadecuado. Aquí se estudian las principales características de este síntoma y sus causas más observadas en el anciano. Se ha definido el vértigo como una alucinación del movimiento (Brandt y Daroff, 1980). Otros autores lo definen, en forma más estricta, como "la ilusión de movimiento unidireccional" (Troost, 1980a). Implica un desequilibrio entre las aferencias de los sistemas que mantienen la orientación espacial dinámica del individuo, así como su postura: sistemas vestibular, visual y somatosensorial.

De la alteración de estos cuatro sistemas provienen los síntomas más comunes: vértigo, nistagmo, ataxia, náuseas y vómito. El vértigo se considera una alteración de la orientación espacial cortical (Brandt y Daroff, 1980); el nistagmo se produce por un desequilibrio de los reflejos vestibulooculares que activa circuitos neuronales del tallo encefálico; la ataxia se debe a una activación anormal de las vías vestibuloespinales; las náuseas y el vómito reflejan una alteración del centro medular de la emesis. Según las características del motivo de consulta, clínicamente se puede clasificar el vértigo de estos pacientes en cuatro grandes grupos (Drachman y Hart, 1972):

Tipo I. Es el vértigo referido como una sensación de rotación bien definida.

Tipo II. Su principal característica es la sensación de pérdida de conciencia.

Tipo III. Se caracteriza por pérdida del equilibrio sin otra alteración.

Tipo IV. Este grupo lo constituyen los vértigos referidos como sensación de "mareo", que predomina sobre cualquier otra sintomatología, como síncope o desequilibrio.

Durante mucho tiempo, se consideró como causa principal del vértigo a la arteriosclerosis de las arterias que penetran al tallo encefálico. Como consecuencia, se popularizó el uso de vasodilatadores. El diagnóstico de insuficiencia vertebrobasilar aumentó en forma considerable con esta interpretación (Troost, 1980a). Sin embargo, una aproximación clínica más cuidadosa revela otras causas mucho más frecuentes que la arteriosclerosis de las arterias penetrantes. Drachman y Hart (1972) encontraron que las principales causas de vértigo, en orden de fre-

cuencia, son: alteraciones vestibulares periféricas, síndrome de hiperventilación, déficit multisensorial, trastornos psiquiátricos, enfermedades cerebrovasculares del tallo encefálico, enfermedades cardiovasculares y, por último, algunas entidades como la esclerosis múltiple y alteraciones visuales y endocrinas. Aquí se analizan estas causas, haciendo hincapié en el déficit multisensorial, actualmente reconocido como una de las principales causas de vértigo en el anciano.

Alteraciones vestibulares periféricas

Se manifiestan como un vértigo rotacional acompañado muy a menudo de náuseas y vómito. Para el diagnóstico es necesario excluir cualquier daño del tallo encefálico. Las causas más comunes de alteración vestibular periférica en orden de frecuencia, son: vértigo posicional benigno, alteraciones vestibulares periféricas, vértigo de Ménière y trastornos del laberinto (Drachman y Hart, 1972). De lo anterior se concluye que la insuficiencia vertebrobasilar no es la principal causa de vértigo en el paciente anciano. El vértigo de Ménière no es tan frecuente y, frente a un paciente anciano que manifieste mareo, siempre hay que tener en cuenta otras causas (Troost, 1980b). Debe recordarse que las alteraciones vestibulares periféricas originan hasta 38% de los episodios de vértigo (Drachman y Hart, 1972).

Hiperventilación

Es una causa muy común de vértigo en el paciente con problemas psiquiátricos. La ansiedad y la depresión son sus principales acompañantes. Con frecuencia, el paciente refiere parestesias en manos, pies y región perioral. Esta sintomatología se reproduce haciendo hiperventilar

al paciente. No obstante, hay que tener en cuenta que las parestesias periorales y acras en extremidades superiores también son usuales en el paciente con insuficiencia del sistema vertebrobasilar.

Déficit multisensorial

Es una de las causas más habituales de vértigo en el anciano. Las causas más frecuentes de déficit multisensorial en orden de frecuencia son: neuropatía periférica, espondilosis cervical, alteraciones vestibulares, pérdida visual y problemas motores. Las características clínicas más importantes del vértigo por déficit multisensorial son: se reproduce al caminar el paciente o girar en forma brusca la cabeza, y en el estudio neurológico se evidencia alteración de la sensibilidad y puede documentarse alguna forma de neuropatía periférica. Por lo general, el paciente con esta alteración se muestra confuso al caminar o al realizar tareas que impliquen atención constante (Drachman y Hart, 1972; Troost, 1980b; Brandt y Daroff, 1980).

Trastornos psiquiátricos

El vértigo es una manifestación común en pacientes con problemas psiquiátricos tales como psicosis. Por lo general son del tipo IV.

Enfermedad cerebrovascular

Debe tenerse en cuenta que el vértigo debido a isquemia rara vez se manifiesta como un fenómeno aislado. Por el contrario, la mayor parte de las veces, se acompaña de manifestaciones propias del daño en otros niveles del tallo encefálico (Brandt y Daroff, 1980).

REFERENCIAS

- Anniansson A, Grinby G, Headberg GM et al.:** Muscle function in old age. *Scand. J Rehabil Med* 1978;6:43-49.
- Antel J:** Neuroimmunology of aging. American Academy of Neurology 1993.
- Barrus RT:** Physostigmine and recent Memory: effect in young and aged nonhuman primates. *Science* 1979;206:1087-1089.
- Bliss TVP, Gardner-Medwin AR:** Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of unanesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:357-374.
- Bolton CF, Winkleman RK, Dyck PJ:** A quantitative Study of Meissner corpuscles in man. *Neurology* 1966;16:1.
- Bowen DM, Smith CB, White P et al.:** Neurotransmitter-related-enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and others abiotrophies. *Brain* 1980;99:459-496.
- Brandt T, Daroff RB:** Multisensory physiological and pathological vertigo syndromes. *Ann Neurol* 1980;7:195-203.
- Broc GA et al.:** Neurological disorders in the elderly at home. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:362-366.
- Buell SJ, Coleman PD:** Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 1979;206:854-856.
- Bugiani O, Salvarani S, Perdelli F et al.:** Nerve cell loss with aging in the putamen. *European Neurology* 1978;17:286.
- Celesia CG:** Electrophysiologic correlates of aging and dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1987.
- Celesia CG, Daily RF:** Effects of aging on visual evoked responses. *Arch Neurol* 1987;34:403.
- Corsellis JAN:** Some observations on the Purkinje cell population and on brain volume in human aging. En: Terry RB, Gershon S, (eds). *Neurobiology of Aging. Aging Series*. New York: Raven Press, 1976;3:205.
- Critchley M:** The neurology of old age. *Lancet* 1956;1:1119-1126.
- Cross RJ, Markesbury WR, Brooks WH et al.:** Hypothalamic immune interactions. *Brain Res Bull* 1980;196:79.
- Davis PJM, Wright DA:** A new method for measuring cranial cavity volume and its application to the assessment of ce-

- rebral atrophy in autopsy. *Neurophat Applied Neurobiol* 1977;3:341.
- Dekaban AS, Sadowsky D:** Changes in brain weight during the span of human life. *Ann Neurol* 1978;4:345.
- Devaney KO, Johnson HA:** Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol* 1980;35:836.
- Drachman DA, Hart C:** An approach to the dizzy patient. *Neurology* 1972;22:4.
- Drachman DA:** Neurological changes in aging. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology 1982.
- Drachman DA:** Overview of aging and dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1987.
- Drachman DA, Leavitt J:** Human memory and the cholinergic system. *Arch Neurol* 1974;30:113-121.
- Drechler F:** Quantitative analysis of neurophysiological processes of aging CNS. *J Neurol* 1978;218:197.
- Fahn S:** Aging of motor unit. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1982.
- Fahn S:** Aging of motor unit. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1986.
- Fahn S:** Differential diagnosis of tremors. *Med Clin North Am* 1972;56:1363-1375.
- Fazekas JF, Kleh J, Finnerty F:** Influence of age and vascular disease of cerebral hemodynamics and metabolism. *Am J Med Sci* 1955;223:245.
- Freimer M, Cornblath DR:** Peripheral nervous system in aging. American Academy of Neurology, 1993.
- Fries JF:** Aging, natural death and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980;303:130.
- Goldstein S:** The biology of aging. *N Engl J Med* 1971;285:1120.
- Greenberg LH, Weiss BE:** Adrenergic receptors in aged rat brain. *Science* 1978;201:61-63.
- Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS:** Prevalence of essential tremor. Results of the Copiah County Study. *Arch Neurol* 1982;39:750-751.
- Hulicka IM, Grossman JL:** Aged group comparisons for the use of mediators in paired associate learning. *J Gerontol* 1967;22:46.
- Hunziker O, Abdel'AL S, Frey H et al.:** Quantitative studies in the cerebral cortex of aging humans. *Gerontology* 1978;24:27.
- Jacoby RJ et al.:** Computed tomography in the elderly. *Br J Psychiatry* 1980;136:249.
- Jankovic J, Fahn S:** Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis mechanism and management. *Ann Intern Med* 1980;93:460-465.
- Kahn F, Fisher CM, Liebermann L:** Sleep characteristics of the human aged female. *Compr Psychiatry* 1970;11:274.
- Katzman R:** Cognitive correlates of biological changes in normal aging and dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1982.
- Katzman R:** Neurology of aging: overview, demography definitions and problems. En: Katzman R, Terry R, (eds.) *Neurology of Aging*, Chapter 1. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- Katzman R, Terry R:** Senile dementia of the Alzheimer type: defining a disease. En: Katzman R, Terry R, (eds.) *Neurology of Aging*, Chapter 3. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- Kawamura Y, Okazaki PH, O'Brian PC, Dick PJ:** Lumbar motoneurons of man. *J Neuropathol Exper Neurol* 1977;36:853.
- Kemper T:** Neuroanatomy of aging. American Academy of Neurology. Annual Meeting. May 1993.
- Lasagna L:** Influence of age in analgesic pain relief. *JAMA* 1971;218:1831.
- Laufer AC, Schweitz B:** Neuromuscular response tests and predictors of sensory-motor performance in aging individuals. *Am J Phys Med* 1968;47:250.
- Marshall J:** Observations on essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:122-125.
- Miller AE, Neighbour PA, Katzman R et al.:** Immunological studies in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1981;10:56.
- Millodoti M:** The influence of age on the sensitivity of the cornea. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1977;16:240.
- Musnant T:** Movement disorders in aging. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1982.
- Noffsinger T et al.:** Value of special auditory test and the lateral medial inferior pontine system. *Ann Otol Rhin Laryngol* 1975;84:384-390.
- Petersen RC:** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- Petersen RC:** Mild cognitive impairment: where are we? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:166-169.
- Petersen RC, Negash S:** Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008;13:45-53.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E:** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- Rowe JW, Troen BR:** Sympathetic nervous system and aging in man. *Endocrine Review* 1980;1:167.
- Ruben R, Kruger B:** Hearing loss in the elderly. En: Katzman R, Terry R, (eds.) *Neurology of Aging*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- Schaumburg HH et al.:** The aging human peripheral nervous system. En: Katzman R, Terry R, (eds.) *Neurology of Aging*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- Schneck SA:** Overview of aging and dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1982.
- Schoenberg BS, et al.:** Severe dementia. Prevalence and clinical features in a Biracial U.S. population. *Arch Neurol* 1985;42:740-743.
- Schuknecht HF:** Pathology of ear. Boston: Harvard University Press, 1974.
- Seitelberger F:** Neuropathological conditions related to neuroaxonal dystrophy. *Acta neuropathol (Suppl. Berl.)* 1971;5:17.
- Serratrice G, Roux H, Aquaron R:** Proximal muscular weakness in elderly subjects. *J Neurol Sci* 1968;7:275-279.
- Sorensen PS, Paulsopn OB, Steiness E et al.:** Essential tremor treated with propranolol: lack of correlation between clinical effect and plasma propranolol levels. *Ann Neurol* 1981;9:53-57.
- Stears JC:** Imaging in normal aging and in the diagnosis of dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1987.
- Sudarsky L, Ronthal M:** Gait disorders among elderly patients. *Arch Neurol* 1983;40:740-743.
- Terry RD:** Morphological changes in normal aging and dementia. En: *Annual Meeting of Neurology*. American Academy of Neurology, 1982.
- Terry RD, Peck A, Deteresa R et al.:** Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1981;10:184.
- Timiras PS, Hudson DB, Miller C:** Developing and aging brain serotonergic system. En: Giacobini E, Filogamo C et al., (eds.) *Neurobiology of Aging*. New York: Raven Press, 1982: 20.

- Thal LJ, Horowitz SG, Dvorkin B et al.:** Evidence for loss of brain binding sites in rabbit brain with aging. *Brain Res* 1980;192:185-194.
- Torres F, Faoro A, Loewenson R, Johnson E:** The electroencephalogram in elderly subjects revisited. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1983;56:391.
- Troost BT:** Dizziness and vertigo in vertebrobasilar disease. *Stroke* II 1980a;301-303.
- Troost BT:** Dizziness and vertigo in vertebrobasilar disease. *Stroke* II 1980b;303-305.
- Tune GS:** Sleep and wakelfulness. *Br J Med Psychol* 1969;42:75.
- Vernadakis A:** The aging brain. En: Geokas, J.C. (ed.). *Clinics in Geriatric Medicine. The Aging Process*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1985: 61-64.
- Viteliio MV, Bliwise DL, Prinz P:** Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 1991;42 (Suppl. 6):83-94.
- Wang HS, Obrist WD, Buse EW:** Neurophysiological correlates of the intellectual function. En: Palmore E, (ed.). *Normal Aging*. Durham N.C.: Duke University Press, 1974;2:11S.
- Weitzman ED:** Sleep and aging. En: Katzman R, Terry RD, (eds.) *Neurology of Aging*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- Weitzman E, Pollak C, McGregor P:** The polysomnographic evaluation of sleep disorders in man. En: Aminoff MJ, (ed.) *Electrophysiological Approaches to Neurological Diagnosis*. New York: Churchill Livingstone, 1979;496.
- Wolfson LI, Katzman R:** The neurological consultation at age. En: *Neurology on Aging*, Chapter 10. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.
- World Assembly on Aging. U.S. National Report on Aging for The United Nations. United States, June, 1982.
- Wright AE, Henkind P:** Aging changes and the eye. En: Katzman R, Terry R, (eds.) *Neurology of Aging*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1983.

Roberto Esguerra Gutiérrez, Manuel Yepes Sanz, Jaime Toro Gómez

INTRODUCCIÓN

Dilemas éticos difíciles caracterizan la medicina del comienzo del siglo XXI. Temas como el aborto, las células madre, la manipulación genética, la eutanasia, el suicidio asistido, los cuidados paliativos, la suspensión de tratamientos y el código de no reanimar, son algunos ejemplos de la complejidad y variedad de situaciones a las que se enfrenta el médico en la actualidad. La ética médica y la neuroética, como parte de ésta, han evolucionado mucho en los últimos años, en especial desde la aparición de la bioética en el decenio de 1970-79, lo que ha producido un impacto importante en la medicina del fin de siglo con la introducción de elementos como la autonomía de los pacientes.

Las características que deben distinguir al médico del siglo XXI le proporcionan las herramientas para enfrentar los difíciles conflictos bioéticos de la medicina moderna (Esguerra, 1998). En particular, actuar siempre con compasión, humanismo y ecuanimidad, constituye el primer paso para que la práctica de la medicina esté sustentada en los sólidos principios de la profesión y alineada con su tradición ética milenaria. Es interesante analizar cómo apareció en el escenario mundial la bioética que, en pocos años, se ha desarrollado rápidamente y ha originado un impacto que trasciende las fronteras de la propia medicina y llega a los más variados campos de la sociedad.

ORÍGENES Y EVOLUCIÓN DE LA BIOÉTICA

Es conveniente situarse a mediados del siglo pasado para recordar los acontecimientos que estaban en el ambiente previo al nacimiento de la bioética. Acababa de terminar la Segunda Guerra Mundial, con su tremendo impacto sobre la sociedad. El juicio de Núremberg dejó al descubierto todas las atrocidades que la humanidad, con asom-

bro y repudio, conoció en el curso de esos meses, entre ellas la experimentación despiadada en seres humanos. El 10 de diciembre de 1948, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la Declaración Universal de los Derechos Humanos, en gran medida por los sucesos vividos en los años anteriores.

Casi simultáneamente, en el decenio de 1950-59, comenzaron las innovaciones que llevarían al nacimiento del cuidado intensivo, las cuales estaban dirigidas a proteger el cerebro en situaciones críticas, manteniendo la perfusión y la oxigenación con medidas de soportes cardíaco y respiratorio. El otro gran acontecimiento de la época fue el primer trasplante de corazón realizado en 1967, que sucedió al primer trasplante hepático, que lo practicó Starzl en Denver, en 1963 (Starzl, 1989). Otras áreas que mostraron grandes progresos entre 1970 y 1985 fueron la fecundación *in vitro* y la ingeniería genética. También por esos años ocurrió la introducción de la tomografía computarizada (TC), gracias a los trabajos de Allan Cormack, que culminaron con la producción del primer equipo por la casa musical inglesa EMI en 1967. A comienzos del decenio de 1970-79 apareció la resonancia magnética (RM), denominada por entonces resonancia magnética nuclear, cuyo desarrollo fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en el año 2003 para Paul Lauterbur (Universidad de Illinois) y Peter Mansfield (Universidad de Nottingham; Britannica on line, 2007).

En medio de esos contrastes, el de la humanidad conmocionada por los efectos de la guerra, por un lado, pero por otro sorprendida por los extraordinarios adelantos médicos, es que en 1970 nace la bioética "como una disciplina y un movimiento mundial en pro de la supervivencia de la vida y del medio ambiente" (Llano, 2001). La primera vez que se usó esta palabra fue en el artículo "*Bioethics the Science of Survival*", escrito por Van Rensselaer Potter (Potter, 1970), en donde afirma: "*la bioética, como yo la veo, trataría de generar sabiduría de cómo usar el conocimiento para el bien social, desde un conocimiento realista de la naturaleza biológica del hombre y del mundo*". De esta manera, se concibió a la bioética como un puente

entre la ciencia y los valores humanos. Un año más tarde, Potter publicó su primer libro titulado *Bioethics: Bridge to the Future* (Potter 1971). Su segundo libro, *Global Bioethics*, apareció en 1988. Potter tuvo una visión amplia de la bioética, mucho más allá del campo médico; la concibió como una concurrencia de muchas disciplinas ocupadas en buscar las condiciones necesarias para que el individuo encuentre una calidad de vida adecuada.

Casi de manera simultánea, en 1971, en la Universidad de Georgetown, Washington D.C., nace el que sería el primer instituto de bioética del mundo, llamado en ese entonces "*The Joseph and Rose Kennedy Institute for the Study of the Human Reproduction and Bioethics*", que hoy en día se llama simplemente "*Kennedy Institute of Ethics*". Como este fue el primer centro en usar la palabra bioética en su título, muchos le han querido dar la paternidad de la bioética, cuando en realidad el artículo de Potter fue anterior a su creación. Este instituto representa una manera diferente de entender la bioética, mucho más relacionada con la medicina, menos universal y menos multidisciplinaria; es la visión de una ética aplicada, encaminada principalmente a resolver los dilemas que plantean los avances en el campo médico, lo que es evidente cuando se revisan los temas a los que se dedica y los cursos que ofrece, los cuales en su gran mayoría tienen que ver con el campo médico incluyendo la protección de los sujetos de investigación, la bioética reproductiva y feminista, el cuidado al final de la vida, la justicia en el cuidado de la salud, la discapacidad intelectual, la clonación y la terapéutica genética, entre otros (Kennedy Institute of Ethics, 2007).

Por su importancia en el campo médico y por su relación con la historia de la bioética, debe mencionarse el *Hastings Center* (Hudson, Nueva York), fundado en 1969, para explorar aspectos fundamentales y emergentes en medicina (Hastings Center, 2007). Dirigido por Daniel Callahan, autor de uno de los artículos clásicos de la bioética (Callahan, 1973), este centro trabaja en tres áreas principales: 1) toma de decisiones en el cuidado médico al final de la vida, 2) prioridades en salud pública, y 3) tecnologías emergentes.

En Latinoamérica, el desarrollo de la bioética ha sido rápido, aunque se inició casi 10 años después de su nacimiento en EUA. Comenzó en Argentina y siguió en Colombia, Chile, México y Brasil (Llano, 2007). En Argentina, Mainetti fundó en 1969 el Instituto de Humanidades Médicas, y en 1988, junto con Tealdi, organizó la Escuela Latinoamericana de Bioética. Para la difusión de la bioética en el resto del continente ha tenido una influencia indudable el Programa Regional de Bioética, creado con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud en 1993; en la actualidad, es la Unidad de Bioética de la OPS, que tiene una actividad regional muy importante, impulsada desde su sede en Chile por el médico Fernando Lolás.

Aunque resumir la evolución de la bioética es difícil, es particularmente acertado el enfoque que hace Diego Gracia en su artículo "*De la Bioética Clínica a la Bioética Global: treinta años de evolución*" en el que divide su evolución en tres etapas: la primera relacionada con el prin-

cipio de autonomía y la autogestión del cuerpo, la segunda con las cuestiones relacionadas con la economía, la justicia social y la distribución de los recursos en salud, todos asociados con el principio de justicia; en la tercera, los problemas bioéticos relacionados con la globalización, la protección del medio ambiente y los derechos de futuras generaciones. Esta manera de presentar la evolución de la bioética ilustra cómo ha ido madurando ésta, que podría llamarse herramienta del pensamiento, pues permite al hombre moderno aproximarse al estudio de sus problemas de una manera profundamente humana, aceptando desde el comienzo la diversidad cultural, política y religiosa de las personas, basada en la tolerancia y en el respeto por las ideas ajenas. Con esos elementos y con sus principios rectores básicos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, y con los más recientes como solidaridad y responsabilidad, es claro que la bioética tiene que ver con el quehacer diario del médico en el mundo actual.

DEFINICIÓN Y ALCANCE DE LA BIOÉTICA

Definir lo que es la bioética es muy difícil y se encuentran tantas definiciones como autores hay en la literatura. Para iniciar, habría que partir del artículo original, que la bautizó como "*La ciencia de la Supervivencia*" (Potter, 1970). Esta definición tiene un alcance interesante porque no se limita a la vida, sino que involucra la necesidad de la supervivencia. Desde el punto de vista etimológico, la palabra proviene de dos raíces griegas *bios* y *ethos*, vida y costumbre o ciencia de las costumbres, es decir, la ética. De manera que etimológicamente podríamos concluir que es la *ética de la vida*. Algunos han dado un paso más allá, definiéndola como la *ética de la calidad de vida* (Gracia, 2004), lo que involucra varios niveles: de la vida privada, de la vida pública y de excepcionalidad (que permite justificar excepciones a la norma). En opinión de los autores, la mejor manera de definirla es como *la ética de los seres vivos*, ya que hablar de la ética de la vida o de la ética de la calidad de vida, disminuye su fuerza y su amplio espectro. Por el contrario, esta concepción es amplia pues al abarcar a todos los seres vivos sin limitarse al hombre, involucra también a los animales, lo que desde el punto de vista de la medicina y de la ciencia tiene interés en la experimentación en animales. Además, incluir también a los vegetales la relaciona con el medio ambiente, factor fundamental en la medicina del siglo XXI.

Los principales problemas bioéticos que debe enfrentar el médico moderno se encuentran en torno a los dos extremos de la vida. Entre las cuestiones relacionadas con el comienzo de la vida se encuentran la ingeniería y la manipulación genética, así como la posibilidad de diagnosticar alteraciones antes del nacimiento, o aún de hacer pronóstico genético. Con los avances genéticos, el

hombre está llegando a controlar su destino biológico; en ese contexto surge la bioética como "una disciplina y un movimiento mundial en pro de la supervivencia de la vida y del medio ambiente" (Llano, 2001). Por otra parte, los temas relacionados con el final de la vida como la eutanasia, el suicidio asistido, los cuidados paliativos, la muerte digna, el código de no reanimación y la decisión de suspender o interrumpir tratamientos, son eventos de todos los días en pacientes en estado terminal o en condiciones de vida francamente indignas. Los dilemas más difíciles se enfrentan cuando el enfermo no está en capacidad de decidir por sí mismo, como es el caso de los fetos, los niños menores o las personas que han perdido o tienen muy limitadas sus facultades mentales y, en quienes por lo tanto su capacidad de juicio se encuentra limitada o perdida, como sucede en muchas situaciones neurológicas. La neuroética es un término introducido hace poco tiempo por William Safire (2002), quien la describió como el examen de lo que es correcto o equivocado y bueno o malo acerca del tratamiento, invasión o manipulación del cerebro humano, que tiene que ver con nuestra conciencia y con todo lo que es central a nuestro ser. Es una concepción muy amplia que está comprendida totalmente en los terrenos de la bioética. Colin Blakemore (2006) sugiere que podría ser considerada como una subdisciplina de ella.

PRINCIPIOS BIOÉTICOS Y EL EJERCICIO MÉDICO ACTUAL

Los cuatro principios bioéticos básicos son: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia, y todos tienen relación directa con el quehacer del neurólogo clínico y de cualquier médico. El primero de ellos, el de beneficencia, es decir, el principio de buscar siempre el bien de los demás con las acciones que se realizan, es parte de la esencia de la profesión médica. Ese querer hacer el bien implica analizar las posibles consecuencias derivadas de un acto médico y evaluar las positivas frente a las negativas, para asegurarse que las primeras tengan una mayor posibilidad de impacto que las segundas. Significa también anteponer a cualquier otra consideración la de beneficiar los mejores intereses del paciente.

El principio de no maleficencia no es cosa distinta al clásico principio hipocrático "*primum non nocere*", que significa que ante todo el médico debe evitar causar algún daño a su paciente. Para muchos, las obligaciones de no hacer daño obligan más que las de beneficencia. Este principio no se debe limitar simplemente a no hacer daño, sino que implica, por una parte, hacer todos los esfuerzos para prevenirlo o para que su impacto sea el menor posible y, por otra, en caso de que el daño llegare a presentarse, realizar todos los esfuerzos para eliminarlo o minimizarlo. Estos dos principios tienen una tradición milenaria en la medicina y han sido considerados por muchos como la base del comportamiento ético del profesional médico.

El principio de autonomía es probablemente el que más impacto ha tenido en la medicina moderna, ya que significa la superación del ancestral paternalismo médico, en que el médico asumía de manera total la responsabilidad de tomar las decisiones que afectaban la salud del paciente porque se consideraba que éste era incapaz de hacerlo. "*La autonomía personal se refiere a la capacidad que tienen las personas para autogobernarse, libres tanto de influencias externas que los controlen, como de limitaciones personales que les impidan tomar una verdadera opción, como podría ser una comprensión inadecuada del objeto o las circunstancias de la elección*" (Ferrer, 1998). Con la introducción del consentimiento informado se inicia este nuevo enfoque que reconoce el derecho de los pacientes a tomar las decisiones sobre su cuerpo, su salud, su vida y, en particular, sobre el final de esta última. Naturalmente, han surgido muchos debates en torno a la autonomía; por ejemplo, muchos se preguntan cuáles son sus límites, que evidentemente los tiene que tener; por ejemplo, si el paciente desea que se le practiquen estudios y procedimientos que no están indicados, no debe invocar su derecho a la autonomía. También es claro que el médico tiene su propia autonomía profesional, proveniente del contrato social de la profesión médica, que debe conciliarse con la del paciente. Además, el médico tiene el derecho a negarse a actuar en contra de sus principios éticos para lo cual puede invocar la "objección de conciencia" (Comisión Central de la OMC, 2002). La objeción de conciencia de los médicos tiene sus límites, debe ser documentada, y es personal e intrínseca a la conciencia de cada médico, por lo que no puede ser de grupo. Además, al invocar la objeción de conciencia, el médico debe asegurar que ésta no interfiera con el tratamiento adecuado de su paciente y, en caso de querer transferirlo a otro profesional, asegurar que exista continuidad en el tratamiento.

El principio de justicia, que implica la toma de decisiones justas para el paciente, tiene que ver con lo que es debido a las personas, con lo que les pertenece o les corresponde. En el mundo actual, este principio también tiene en cuenta la justicia social y debe considerarse que los intereses del paciente estén en balance con los intereses legítimos de otros pacientes, de los pagadores y de la sociedad en general, buscando un equilibrio como lo ha postulado Haavi Morreim (1995). También tiene en cuenta la justicia distributiva, que implica que casos iguales se deben tratar igualmente (Ferrer, 1998).

Estos cambios en el entorno han ocurrido desde mediados del siglo XX y tienen una estrecha relación con la aparición del llamado "Tercer Actor", los aseguradores y pagadores de los servicios, y con la introducción del "cuidado gerenciado" (*Managed Care*) con el propósito de controlar el aumento de los costos de la atención médica, especialmente en EUA. Las reformas a los sistemas de salud, que ocurrieron a finales de siglo en la mayor parte de los países de América, estuvieron influenciadas por estos hechos y buscaron llevar el aseguramiento del riesgo financiero de enfermar a la mayoría de la población, protegiendo en particular a las personas de menos recursos.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La relación del médico con su paciente constituye la base y la esencia de la práctica médica. Por lo tanto, la calidad de dicha relación es indispensable para un buen ejercicio médico. Deberá estar basada en la confianza y el respeto, y caracterizada por una muy buena información, clara y fácil de entender, para que el paciente, su familia o ambos estén en capacidad de tomar decisiones acertadas. La confianza es probablemente el elemento más crítico en la relación del clínico con su paciente, en especial la confianza en que el médico defenderá los intereses del paciente y protegerá sus confidencias (Povar, 2004).

Uno de los aspectos que más se ha resentido con los cambios ocurridos en la medicina es la relación médico-paciente. Se argumenta que el "tercer pagador" es un intruso en una relación que hasta hace pocos años fue únicamente entre dos. También se dice que, en la época actual, el tiempo que se puede dedicar a cada paciente es muy poco y no es suficiente para entablar una buena relación. A pesar de ser ciertos los argumentos mencionados, la relación médico-paciente, por ser indispensable para una buena práctica clínica, debe preservarse a pesar de las condiciones más adversas. Esta relación debe caracterizarse por su calidad más que por su extensión y debe estar basada en un profundo respeto por el paciente, por su enfermedad y por su intimidad. Además, debe estar protegida de manera permanente por la reserva profesional que el médico deberá cuidar en todas las circunstancias.

La adecuada información, suministrada de una manera clara, en un lenguaje que sea fácil de entender para el enfermo y para su familia, es un elemento fundamental para una buena relación médico-paciente en una época caracterizada porque la información médica está al alcance de los pacientes, que ahora se encuentran en poder de una gran cantidad de información, que no son capaces de juzgar y muchas veces ni siquiera de entender. Entonces, corresponde al médico suministrar la información correcta, que sirva para tomar las decisiones adecuadas. Algunos han insistido en que el ideal es poder llegar a "decisiones compartidas", que son aquellas que se obtienen como resultado de un proceso en el que tanto el médico como el paciente han participado activamente (Charles, 2003).

La relación del médico con el paciente debe ser protegida de toda interferencia extraña, ser ajena a cualquier interés diferente del beneficio del enfermo, e involucrar también a los familiares más cercanos, sobre todo en el caso de niños o de personas que tienen limitaciones mentales o discapacidades. De manera simultánea, debe ser lo suficientemente cercana y estrecha como para permitir que sea sólida, pero, al mismo tiempo, el médico debe ser diligente en guardar la distancia prudente que impida que esta relación pase del plano estricto profesional a cualquiera otro de diferente carácter.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y VOLUNTAD ANTICIPADA

Uno de los pilares de expresión de la autonomía de los pacientes fue la introducción del consentimiento informado, inicialmente para los sujetos de experimentación, después para procedimientos quirúrgico de alto riesgo, y por último para aquellos de diagnóstico y tratamientos diversos, aun de bajo riesgo. El centro de Investigación de la Universidad de Minnesota (University of Minnesota, 2007) remonta su origen a 1947, cuando se publicó el Código de Nüremberg con normas éticas sobre la investigación.

Se dispone de muchas formas de consentimiento informado, de acuerdo a la legislación de los países y a las normas propias de cada institución. Por lo general, se trata de documentos preimpresos con espacios en blanco, para ser llenados con los datos particulares de cada paciente. Sin embargo, nunca debe olvidarse que el fin que se pretende es que el paciente esté adecuada, clara y suficientemente informado por su médico tratante sobre el procedimiento, estudio o cirugía a que va a ser sometido. Esa información debe incluir tanto la descripción precisa y sencilla de lo que se va a hacer, y los resultados esperados, como de las posibles complicaciones o efectos adversos que pudieran presentarse. En la práctica neurológica, el consentimiento informado debe reunir tres características: adecuada información, ausencia de coacción y competencia del paciente (Gert, 1989).

La *American Medical Association* (AMA 2007) considera que el consentimiento informado constituye un proceso de comunicación del médico con el paciente, cuyo resultado final es una autorización. Recomienda que ese proceso incluya la discusión con el paciente de los siguientes factores: el diagnóstico (cuando existe), la naturaleza del procedimiento o tratamiento, los riesgos y beneficios, las alternativas de tratamientos o procedimientos (independientemente de sus costos o de la cobertura del seguro) con sus riesgos y beneficios, y por último, la posibilidad de no realizar algún tratamiento con sus riesgos y beneficios. Por esta razón, debe ser el médico tratante, o en su defecto alguno de los médicos del equipo que está a cargo del paciente, quien realice el proceso, en el cual debe darse oportunidad al paciente de realizar todas las preguntas que desee con el fin de aclarar sus dudas e inquietudes. El documento debe diligenciarse y firmarse siempre antes de realizar el procedimiento o de iniciar el tratamiento, en ningún caso después. Nunca deben dejarse espacios en blanco para ser llenados posteriormente y jamás debe delegarse esta responsabilidad en personal auxiliar o administrativo.

Por su parte, el documento de "voluntad anticipada" (*"living will"*) se ha venido usando de manera progresiva durante los años recientes y existen muchos modelos que pueden obtenerse a través de internet. Canadá es uno de los países que tiene mayor experiencia y trayectoria con el uso de este documento (Blondie, 1998), que busca que las personas, de preferencia cuando no están enfer-

mas, consignen sus deseos para situaciones que se puedan presentar en el futuro, cuando no estén en condiciones de tomar esas decisiones, en especial las relacionadas con el final de la vida. En ellas se instruye a los médicos y a la familia sobre los deseos del paciente en esas circunstancias y en algunos documentos se especifican las principales eventualidades, para que de manera específica expresen su voluntad sobre cada una (Fundación Santa Fe de Bogotá, 2007). Así, el paciente puede especificar si en situaciones consideradas irreversibles, incurables o terminales y cuando las condiciones de vida no son dignas, desea o no, por ejemplo, que se le practiquen procedimientos tales como traqueostomía, hemodiálisis o alimentación parenteral. Esta herramienta es de gran utilidad para los médicos cuando reciben un paciente a quien no conocieron personalmente cuando estaba en pleno uso de sus facultades mentales y, por lo tanto, con quien no tuvieron la oportunidad de discutir estos temas. Los documentos de voluntad anticipada pueden ser modificados de manera periódica o anulados, si el paciente así lo decide en cualquier momento. Además, sólo son para ser usados en la circunstancia específica en que el paciente esté incapacitado para tomar estas decisiones.

COMITÉS DE ÉTICA HOSPITALARIA

La mayor parte de los hospitales universitarios cuenta con un comité de ética hospitalaria constituido por personas de diferentes disciplinas, que apoyan al médico cuando se enfrenta a problemas difíciles. Una visión multidisciplinaria garantiza que los derechos del paciente se respeten y constituye un apoyo importante para el médico, en particular a la hora de tomar la determinación de suspender el tratamiento de un paciente que se encuentra en una situación, que de acuerdo al conocimiento médico actual, no tiene posibilidad alguna de recuperación. Asimismo, los comités tienen la función de educar al personal del hospital y colaboran en la elaboración de documentos y guías para situaciones específicas. Con el progreso de la medicina, muchas de estas situaciones son síndromes neurológicos relativamente nuevos, como es el caso del estado vegetativo permanente, el estado de conciencia mínima o de situaciones que ahora son más comunes de lo que fueron hace unos años, como las demencias graves o el síndrome de encarcelamiento. Esta es la razón para que uno de los especialistas que aporta más en un comité de ética hospitalaria sea el neurólogo, como lo ha señalado Cranford (1989). Además, con frecuencia, especialmente en EUA, son especialistas en neurología quienes presiden estos comités en muchos hospitales.

CUIDADO MÉDICO AL FINAL DE LA VIDA

Los extraordinarios progresos de la medicina permiten salvar muchas vidas de personas que hace algunos años

habrían tenido una muerte prematura y que, gracias a ello, se han podido reintegrar totalmente a una vida productiva para sus familias y para la sociedad. Sin embargo, también esos progresos han hecho que muchos enfermos que antes habrían fallecido por causa de la gravedad de las lesiones que padecen hayan seguido viviendo, muchas veces en condiciones infrahumanas, inconscientes en un estado vegetativo y a menudo sin poder ser seres independientes y autónomos para llevar una vida digna. Durante muchos años a los médicos se les formó con la idea de que el objetivo primordial de la medicina era luchar contra la muerte para lograr vencerla al costo que fuera y por encima de cualquier otra consideración (Esguerra, 1998). Eso llevó a que la muerte de un paciente significara para el médico una derrota frente al enemigo declarado. Por esa misma razón, con frecuencia los médicos se alejaban de los pacientes que estaban próximos a morir, tal vez considerando que perdida la batalla podrían ser más útiles ayudando a otros enfermos en quienes todavía la batalla se pudiera ganar.

En la actualidad, en gran medida gracias a la bioética, esta concepción errónea está cambiando y la muerte es aceptada como un hecho inevitable que constituye parte esencial de la vida, pues la una sin la otra no existe y, por lo tanto, todos los seres vivos inexorablemente llegaremos a ella en algún momento. Aceptar esta realidad hace indispensable replantear nuestra misión como médicos ante la muerte, pues ya que no es posible vencerla, si es factible tomar todas las medidas para que los pacientes puedan enfrentarla en las mejores condiciones posibles. También crea la responsabilidad de formar en estos temas a los nuevos médicos, para lo cual es necesario que desde su entrenamiento entiendan y participen en este tipo de decisiones (Shildmann, 2006).

Desafortunadamente, en la actualidad todavía muchas personas mueren sufriendo dolores intensos; por lo general, los médicos no conocen las preferencias de los pacientes respecto a procedimientos para mantener la vida o fallan en aplicar esas preferencias. A menudo, la comunicación es muy mala y los médicos no discuten con sus pacientes sobre estos aspectos; cuando lo hacen, no exploran sus preocupaciones o temores (Lo, 1999). Dos características deben ser componentes esenciales del cuidado médico al final de la vida, además del conocimiento científico que posee el neurólogo, que por su especialidad con frecuencia hace parte del equipo que atiende al paciente al final de la vida. La primera de ellas es la compasión, que consiste en transmitir al paciente solidaridad para que perciba que lo que está sucediendo no sólo es importante para él, sino que también lo es para el médico, lo que proporciona la tranquilidad de saber que éste no lo abandonará en las horas finales de su vida. También la ecuanimidad, una de las características que debe distinguir al médico del nuevo milenio (Esguerra, 1999) definida por William Osler como compostura y presencia de ánimo en toda circunstancias, es importante en estos momentos para transmitir tranquilidad.

Por ello, son muy valiosos los esfuerzos encaminados a definir el papel del médico moderno, como lo ha hecho el Centro Hastings, que ha propuesto entre los objetivos

de la medicina "evitar la muerte prematura y lograr una muerte en paz" (Hastings Center, 1996). Esta concepción conjuga los elementos esenciales e invita al médico a asumir una responsabilidad ante la muerte, en lugar de luchar contra ella cuando ya las posibilidades científicas están agotadas y, razonablemente, con el conocimiento actual no se pueda esperar una recuperación. La misión del médico es tomar las medidas que permitan al enfermo tener una muerte en paz, una muerte digna.

Muerte digna y cuidados paliativos

Muerte digna es aquella en que el paciente tiene controlado por completo el dolor, en que cuando sus condiciones de conciencia lo permiten, ha sido informado claramente del curso de la enfermedad y ha podido compartir con su familia sus dudas, sus angustias y sus deseos. Aunque ningún lugar es adecuado para morir, muchos pacientes prefieren que ocurra en su hogar, pero otros prefieren que sea en una institución de salud y, a veces, esto se requiere por la complejidad de la situación médica (Coyle, 2001). En cualquiera de los dos casos debe procurarse satisfacer las necesidades espirituales, que tienen que ver con aspectos como el significado de la enfermedad, del sufrimiento, y de la muerte, las relaciones con la familia y con los amigos, y las necesidades religiosas, las cuales deben ser acordes con los ritos específicos de cada religión (Sulmasy, 2006).

Es deseable actuar sobre el entorno familiar para lograr que éste propicie un ambiente favorable para lograr una muerte en paz; cuando ello sea posible, se proporciona apoyo psicológico que permita a la familia enfrentar y elaborar el duelo de manera adecuada. Es esencial brindar al enfermo todas las medidas que le den bienestar y le eviten sufrimiento, para lo cual se debe ser generoso en la administración de medicamentos ansiolíticos, sedantes y opiáceos, cuando estén indicados. *"Morir con dignidad no equivale a alargar de manera desproporcionada la vida biológica, pero tampoco quiere decir propiciar la muerte, sino ejercer la responsabilidad solidaria mediante el gesto acogedor, es decir, la antítesis de la indiferencia"* (Torrallba, 2007).

En todo este proceso, doloroso y complicado, deben tomarse las decisiones teniendo siempre como prioridad el beneficio del paciente y el respeto de sus deseos y de sus convicciones. Por ello, es muy difícil hacer generalizaciones y las recomendaciones o guías deben ser solamente eso, pues las decisiones deben tomarse caso por caso. El médico deberá analizar siempre todas las posibilidades existentes, y cuando lo requiera acudir a la ayuda de otros profesionales. Deberá evitar caer en el llamado "encarnizamiento terapéutico", es decir, excederse en procedimientos y tratamientos que no benefician al enfermo, pero también deberá asegurarse de no omitir o dejar de realizar aquello que puede beneficiarlo. La complejidad y la responsabilidad que implican estas situaciones para el médico, hace que sea muy recomendable que se apoye o asesore de un equipo multidisciplinario, con participación de médicos de distintas disciplinas y por otros profesionales como enfermeras, psicólogos, trabajadores

sociales y abogados, cuando sea necesario. Además deberá acudir a los comités de ética hospitalaria si el caso tiene una complejidad alta que plantee problemas éticos difíciles.

La presencia del médico tratante es muy importante para el paciente y para su familia en los dos o tres días previos a la muerte (Parker, 2002); por lo que es recomendable que, en esos días, las visitas sean más frecuentes y seguramente se requerirán para ajustar las dosis de medicamentos, en especial analgésicos y opiáceos. Esta recomendación es fundamental si el paciente está muriendo en su casa, lo cual exigirá un esfuerzo mayor por parte del médico, pero que con absoluta seguridad el paciente y su familia agradecerán. Los cuidados paliativos, como su nombre lo indica, son cuidados destinados a mitigar, suavizar o atenuar síntomas molestos en pacientes en estado terminal a quienes, con el conocimiento médico actual, no se les puede brindar alguna posibilidad de curación. Para muchos es sinónimo de muerte digna, aunque en opinión de los autores ésta abarca otros aspectos, que no son parte del cuidado paliativo propiamente dicho. En fecha reciente se ha insistido en que el cuidado paliativo debe iniciarse en etapa temprana y no reservarlo para la fase terminal, pues son muchos los beneficios que pueden obtener los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007) lo define como una aproximación que mejora la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento, a través de la identificación, investigación y tratamiento temprano del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales. El cuidado paliativo provee alivio del dolor y de otros síntomas que ocasionan sufrimiento, reafirma la vida y enfrenta la muerte como un proceso natural, no intenta acelerar ni retardar la muerte, integra el apoyo psicológico y espiritual, busca mejorar la vida e influencia positivamente el curso de la enfermedad. Todos los aspectos que incluye el cuidado paliativo deben ser discutidos con los pacientes. Muchas veces, esto no es fácil por la existencia de barreras culturales y por la misma situación del paciente y su familia, por lo que es mejor que estos temas se aborden en el curso del tratamiento de cualquier enfermedad crónica sin esperar a que el paciente se encuentre en un estado terminal. Se han elaborado muchas técnicas y sugerencias para que los médicos puedan abordar estos temas, sin que ello cause angustia y aprehensión en los pacientes, sino que más bien experimenten un alivio al haber podido hablar de lo que les está causando angustia (Lo, 1999).

Suspender o no iniciar tratamientos

Cuatro factores influyen en las situaciones éticas relacionadas con suspender o no iniciar tratamiento: 1) mucha gente muere luego de un periodo prolongado de deterioro progresivo de la salud; 2) casi siempre está disponible un tratamiento que puede prolongar la vida del paciente; 3) cuando la muerte ocurre en un hospital, hay un proceso de toma de decisiones, que por lo general ha dado tiempo para determinar el momento correcto para aplicar la decisión (Nelson, 1989); y 4) la solicitud de un

paciente en completa posibilidad de decidir, quien haciendo uso de su autonomía rechaza un tratamiento que se le propone, o pide que uno que ya se ha iniciado se suspenda. Es una situación que en la actualidad goza de una amplia aceptación ética y legal (Quill, 2000), e incluye también la decisión voluntaria de dejar de comer y de beber, que por lo general lleva a la muerte en un término de alrededor de tres semanas. Todo debe ser documentado de modo adecuado en la historia clínica y requiere que el médico tratante tenga un conocimiento adecuado de la situación mental del paciente para tomar la determinación.

Cuando se trata de pacientes inconscientes o en incapacidad de decidir, los responsables legales de la familia pueden tomar las determinaciones en su representación. Aquí vale la pena advertir que así como suspender o no iniciar medidas de soporte vital en pacientes en estado de gran sufrimiento y en situación irreversible está ampliamente aceptado, existe todavía mucho debate en cuanto a si es ético suspender la alimentación y la hidratación. Tal vez, la única excepción es la de muerte cerebral, en donde se ha aceptado que luego de establecido el diagnóstico, es obligatorio suspender todo soporte, una vez comunicada la situación a la familia y concedido el tiempo prudente para que asimilen la situación. Estas circunstancias son aún más difíciles en pacientes que se encuentran en unidades de cuidados intensivos, en donde con frecuencia no hay guía ni políticas claras para la suspensión de soporte vital (Ravenscroft, 2000). En la práctica se aprecian muchas variaciones, dependiendo incluso de la hora del día o de la noche en que se toman ese tipo de decisiones

Orden de no reanimar (NR)

Todos los médicos en práctica clínica se enfrentan a diario a situaciones en las que hay que decidir si lo que más conviene para un paciente que se encuentra en una condición precaria e irreversible, con frecuencia crítica o terminal, es que en caso de ocurrir un paro cardíaco no se proceda a las maniobras de reanimación. La orden de no reanimar (DNR, del inglés *Do not resuscitate*) se usa en los hospitales para que el equipo encargado de la reanimación sepa que un paciente particular no debe ser sometido a estas maniobras. En países desarrollados, estas órdenes también abarcan pacientes que están en su hogar a fin de que las unidades de cuidados intensivos móviles se abstengan de reanimarlos (Medical Society of New Jersey, 2003). La orden de no reanimar típicamente es de tipo pasivo, de "dejar de hacer", pero que requiere una circunstancia adicional, esto es, que se presente un evento específico (paro cardíaco). Puede además responder a una petición expresa del paciente, a una instrucción de voluntad anticipada a que el paciente se encuentre en imposibilidad de aceptar una decisión del equipo médico. También, y en lo posible, puede ser una decisión tomada de acuerdo con el paciente, para lo cual la participación del médico familiar que lo ha tratado y lo conoce mejor es muy importante (Calam, 2000).

Eutanasia activa y eutanasia pasiva

La palabra eutanasia proviene del griego y significa "bien morir" o "buena muerte". En la práctica puede ser "activa" (equivalente a los términos "*to kill*" en inglés, o eutanasia directa) o "pasiva" (equivalente en inglés a "*let die*", también conocida como eutanasia indirecta). La primera es la administración de medicamentos u otras intervenciones que, como consecuencia, producen la muerte del sujeto. Puede ser voluntaria, caso en el cual el paciente expresa mediante un documento de consentimiento informado su voluntad expresa, o involuntaria, cuando el paciente no es consultado a pesar de estar en condiciones de competencia mental. Aunque la eutanasia activa continúa siendo penalizada en la mayor parte de los países, algunos la han despenalizado, como en Holanda, que fue el primer país en hacerlo en 1993. La eutanasia pasiva corresponde a la determinación de suspender o no iniciar procedimientos de soporte vital en pacientes terminales o con enfermedades crónicas que les ocasionan intensos sufrimientos, permitiendo que la enfermedad de base siga su curso y la muerte llegue de manera natural.

Suicidio asistido

El suicidio asistido es en esencia una forma de eutanasia en que el médico asiste al paciente, que está en incapacidad de hacerlo por sus propios medios. El estado de Oregon, en EUA, aprobó en 1997 el Acto de "Muerte Digna" (Oregon Dignity Act, 1997), que es la legalización del suicidio asistido. Para ello, deben cumplirse las siguientes condiciones: que el paciente sea mayor de 18 años, que resida en el Estado de Oregon, que sea capaz de comunicarse y de tomar decisiones por sí mismo, y que tenga diagnosticada una enfermedad terminal que lo llevará a la muerte en un término de seis meses. Además, el paciente debe realizar dos solicitudes verbales a su médico tratante con intervalo no menor a 15 días; después, hace la solicitud por escrito y ante testigos. El médico tratante y un médico consultante deben verificar toda la información médica que debe ser transmitida al departamento de servicios humanos del Estado. La opción del suicidio asistido, legalizado ya en varios lugares, implica para el médico considerarla cuando el paciente lo solicita, pues no parece razonable que sea el médico el que ofrezca o induzca la posibilidad. Pero la condición fundamental es que el paciente esté en pleno uso de sus capacidades mentales, lo que restringe de manera importante las posibilidades para muchos pacientes, sobre todo en el campo neurológico; además, un documento de voluntad anticipada probablemente no sería aceptado en muchos sitios. La experiencia de varios años en Oregon ha disipado los temores que numerosos oponentes adujeron al principio, por ejemplo, que los ancianos, los pobres o deprimidos, podrían ser inducidos al suicidio asistido. Por el contrario, se ha demostrado que quienes han elegido esta opción son más jóvenes que aquellos que han aceptado seguir el curso natural de la enfermedad (Okie, 2005).

"Encarnizamiento terapéutico"

También conocido como "ensañamiento terapéutico", equivale al término distanasia y consiste en realizar tratamientos o procedimientos médicos en exceso que no benefician al paciente y que se encaminan a posponer la muerte. Con mucha frecuencia, estas acciones ocurren en el final de la vida, en unidades de cuidados intensivos, y generan un costo muy elevado. Algunos lo equiparan a la suspensión o no iniciación de tratamientos, pero este término más bien se refiere al uso desenfrenado de acciones que responden bien sea a la necesidad del médico de cubrir la posibilidad de demandas por omisión de procedimientos (aunque en conciencia sabe que no benefician al paciente) o como parte de protocolos o guías de tratamiento que se aplican de manera automática sin excluir a los pacientes terminales.

SUSPENSIÓN DE LA HIDRATACIÓN Y LA ALIMENTACIÓN

Si al médico, a pesar de tomar todas las medidas para evitar el sufrimiento del paciente, no le es posible lograrlo y el enfermo manifiesta su deseo de morir, el facultativo puede informarle sobre el derecho que tiene el paciente para que se le suspenda toda forma de hidratación o alimentación, ofreciéndole las medidas para evitar el sufrimiento. Esta decisión es considerada ética y aceptada desde el punto de vista legal. Hay un consenso entre médicos y enfermeras (Manzini, 2003) experimentados en cuidado paliativo acerca de que no hay sufrimiento en pacientes a quienes se les suspende la hidratación y alimentación, si se les ofrece un adecuado cuidado paliativo (Printz, 1992). Una vez que el paciente toma la decisión, el médico debe garantizarle toda la comodidad, la cual incluye supresión de la disnea, cuidado para la sequedad de la boca (que puede producir la deshidratación) mediante el uso de saliva artificial y humidificación de los labios. Debe proporcionarse analgesia con dosis adecuadas de morfina o benzodiazepinas, sin utilizar dosis que necesariamente lo lleven a la muerte, sino que sólo controlen el sufrimiento. El retiro de la hidratación y la nutrición es una medida alternativa a la eutanasia y al suicidio asistido. Los médicos deben trabajar para disipar el mito de que la deshidratación produce sufrimiento en el paciente (Ahronheim, 1990).

CONCEPTO DE FUTILIDAD MÉDICA

El concepto de futilidad continúa provocando una gran controversia entre bioeticistas, sin embargo, en los últimos años ésta ha disminuido. Se considera un tratamiento fútil cuando hay razones de peso para pensar que éste no va a mejorar la condición médica del enfermo. El concepto de futilidad es importante porque una vez que se considera un tratamiento fútil, el médico no está en la obligación ética de suministrarlo, inclusive si el paciente o la familia lo solicitan (Bernat, 2008). Algunos eruditos señalan que los médicos, basados en principios de justi-

cia y ética, no deberían prescribir tratamientos fútiles. El concepto de futilidad es aplicable al código de no reanimar, a los estados vegetativos, a las demencias avanzadas, y a la muerte cerebral, entre otras. Es bien sabido que en general ningún paciente con enfermedad cerebrovascular aguda, sepsis o cáncer metastásico, que tenga paro cardiopulmonar y sea reanimado, sobreviva para poder salir del hospital (Bendell, 1983). Es muy importante diferenciar entre la solicitud de un paciente de iniciar o continuar un tratamiento determinado y la solicitud del enfermo de suspender un tratamiento. El médico debe respetar el derecho que tiene el paciente de suspender un tratamiento, pero no tiene la obligación de continuar un tratamiento que él considere inapropiado, no efectivo o peligroso (Bernat, 2008). En el caso de muerte cerebral, el médico cuenta con todo el respaldo ético y legal para desconectar al paciente del ventilador, basado en el concepto de futilidad. Sin embargo, la comunicación con la familia y el lograr la aceptación por parte de ésta, es recomendable.

SITUACIONES ESPECIALES EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

A continuación se analizarán de manera breve algunos aspectos de situaciones especiales a las que se enfrenta el neurólogo en su práctica clínica, los cuales pueden servir de guía para cuando atienda casos clínicos específicos en su práctica. La experiencia y el diagnóstico cuidadoso y bien documentado son factores decisivos para la toma de decisiones en situaciones difíciles. Es fundamental su registro cuidadoso en la historia clínica, en la cual también deben estar presentes todos los documentos de voluntad anticipada, consentimiento informado o autorizaciones de los familiares legalmente responsables en el caso de pacientes inconscientes o con graves alteraciones en su función de conciencia. Nunca sobraría insistir en la necesidad de establecer una excelente relación con el paciente y con su familia, que permita al médico tener una buena información clínica y un conocimiento adecuado del paciente, de su forma de pensar, de sus deseos, de sus convicciones y de la forma en que quiere que se le proporcione el cuidado médico cuando no esté en condiciones de decidir por sí mismo. Aunque, desde el punto de vista de las decisiones éticas, el médico y el equipo tratante pueden tener claridad de la manera en que deben actuar, es recomendable buscar siempre la asesoría legal, pues la legislación cambia de país a país y las circunstancias que deben cumplirse para ajustarse a la ley no son siempre conocidas en detalle por el cuerpo médico.

Muerte cerebral

Durante mucho tiempo se declaró la muerte de una persona cuando cesaba la función cardíaca; sin embargo, en los

últimos años, ha entrado en vigencia el término muerte cerebral (Toro, 2001). Los criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos que permiten establecer con mayor certeza la muerte cerebral se han ido modificando, y en la actualidad son bastante precisos. Un análisis detallado de los criterios para el diagnóstico de muerte cerebral se presenta en el capítulo dedicado al tema, en este libro. Cada institución debe tener una guía propia de criterios para establecer este diagnóstico o adoptar alguna de las reconocidas internacionalmente, ya que esto facilita el trabajo del neurólogo y proporciona tranquilidad a los familiares de los pacientes. El auge de los trasplantes de órganos ha hecho que la sociedad sea consciente de que, ante una situación irreversible, los órganos pueden contribuir a salvar otras vidas. Una vez establecido el diagnóstico, el neurólogo deberá comunicarse con los familiares responsables y, en caso de ausencia de instrucciones específicas del paciente, discutirá con ellos el diagnóstico de muerte cerebral, sus implicaciones y su pronóstico, con el fin de obtener la autorización para proceder a suspender todos los tratamientos. Por fortuna, en la actualidad las familias entienden con mayor facilidad la irreversibilidad de esta situación y aceptan, e incluso con frecuencia solicitan, la suspensión de toda medida de soporte vital.

Estado vegetativo

El estado vegetativo es una situación cada vez más frecuente porque gracias al cuidado intensivo son muchas las personas que sobreviven a un daño cerebral agudo. Se define como una condición en la que el paciente tiene inconsciencia completa de sí mismo y del medio que lo rodea, con preservación de los ciclos de sueño y vigilia, y conservación total o parcial de las funciones autónomas del hipotálamo y del tallo encefálico (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). El estado vegetativo se produce como consecuencia de lesiones extensas a las neuronas corticales, el tálamo, o las conexiones entre la corteza y el tálamo, con preservación del tallo encefálico y de las neuronas hipotalámicas (Jennett y Plum, 1972).

Clasificación y diagnóstico

El estado vegetativo puede ser transitorio (como en aquellos pacientes que se recuperan de una lesión cerebral difusa), persistente (cuando dura más de un mes; The Multi-Society Task Force on PVS, 1994), o permanente, el cual se diagnostica cuando han transcurrido tres meses de un evento no traumático o 12 meses de uno traumático (Laureys, 2004). En el cuadro 33-1 se resumen los criterios para el diagnóstico del estado vegetativo. En la literatura médica con frecuencia hay confusión sobre los términos persistente y permanente. No obstante, desde el punto de vista ético, en pacientes con estado vegetativo persistente es aceptable aplicar las órdenes de no reanimar o las de no iniciar tratamientos en casos de eventos intercurrentes. Por el contrario, en los casos de estado vegetativo permanente están justificadas medidas más drásticas, que pueden llegar incluso a la suspensión de la hidratación y de la alimentación parenteral, acto permitido en varios lugares y aceptado y recomendado por

Cuadro 33-1. Criterios para el diagnóstico de estado vegetativo

1. Falta de conciencia de sí mismo o del ambiente que lo rodea. El paciente es incapaz de interactuar con otros
2. Falta de una respuesta reproducible, voluntaria, sostenida y con un propósito definido a estímulos visuales, auditivos, táctiles o nocivos
3. Falta de evidencia de expresión o comprensión del lenguaje
4. Mantenimiento de los ciclos de sueño-vigilia
5. Preservación de las funciones autónomas del tallo encefálico y del hipotálamo, lo que permite sobrevivir bajo cuidado médico y de enfermería apropiados
6. Incontinencia urinaria y fecal
7. Preservación de reflejos espinales y de nervios craneales (reflejos pupilares, oculocefálicos, corneales y de deglución)

muchos (de Beaufort, 2005). Los documentos de voluntad anticipada son muy útiles y tienen plena validez para tomar decisiones de suspender las medidas de soporte vital. En los casos en los que no haya algún documento que exprese la voluntad del paciente, debe recurrirse a los familiares responsables y buscar el apoyo del comité de ética hospitalaria cuando existan dudas o cuando el caso plantee alguna complejidad mayor para el neurólogo tratante.

Pronóstico

A pesar de múltiples problemas con el diseño y análisis estadístico de los estudios disponibles hasta el momento, se calcula que la mortalidad asociada con el estado vegetativo es 70% a los tres años y 84% a los cinco años. En este punto, es importante tener en cuenta que la probabilidad de recuperar conciencia es mayor en niños y en pacientes en quienes la causa del estado vegetativo es un traumatismo craneoencefálico. No obstante, la posibilidad de recuperación en pacientes en estado vegetativo de origen traumático después de un año es mínima. De la misma manera, los niños en estado vegetativo de origen traumático por más de seis meses, o no traumático por más de tres meses, tienen una incidencia muy alta de incapacidad considerable con cuadriparesia, parálisisseudobulbar y demencia (Ashwal y Cranford; The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Teniendo en cuenta todo lo anterior, es importante establecer y discutir el pronóstico de estos pacientes con sus familiares y con los otros miembros del equipo médico, para diseñar un plan terapéutico y de soporte adecuados. Debe recordarse que los llamados "signos pronósticos tempranos" no son útiles para predecir el pronóstico final en pacientes en estado vegetativo.

Tratamiento

Para el tratamiento del paciente en estado vegetativo deben tenerse en cuenta tres aspectos: 1) establecimiento de un diagnóstico y pronóstico apropiados; 2) consideración de los deseos previos del paciente o de sus familiares más cercanos; y 3) análisis de los aspectos legales pertinentes. No obstante la incapacidad evidente de estos pacientes, es preciso respetar su autonomía. Lo anterior

se traduce en el conocimiento de los deseos previos del paciente, ya sea a través de un documento legal o de conversaciones que haya tenido en el pasado con miembros de su familia. En cada situación debe hacerse todo lo posible por conocer los deseos previos del enfermo. Dos casos de pacientes en estado vegetativo en EUA, los de Karen Quinlan y Nancy Cruzan, dieron origen a cambios médico-legales fundamentales relacionados con el retiro del tratamiento médico en este tipo de pacientes. En el caso de Karen Quinlan (1970) se autorizó por primera vez a un delegado del paciente y al equipo médico a retirar medidas de soporte médico en nombre del paciente (en este caso el ventilador), incluso si esto le ocasionaba la muerte. En el caso de Nancy Cruzan (1990), la Corte Suprema de Justicia de EUA autorizó a los ciudadanos estadounidenses a rehusar cualquier medida de soporte médico o formas de tratamiento que el paciente no quiera recibir, incluyendo la hidratación y la nutrición, aun si el paciente muere como consecuencia de ello (White *et al.*, 1991).

Estado de conciencia mínima

Éste se define como un estado de profunda disfunción neurológica en el cual el paciente puede tener algún grado de conciencia de sí mismo y del medio que lo rodea. Con mayor frecuencia se observa en sujetos en recuperación de un estado vegetativo. En la actualidad se estima que cerca de 280 000 pacientes tienen un diagnóstico de estado de conciencia mínima. Para su diagnóstico se requiere que el individuo demuestre de una manera reproducible algún grado de conciencia de sí mismo y del medio que lo rodea, a través de uno o varios de los comportamientos que se presentan en el cuadro 33-2 (Giacino *et al.*, 2002; Ashwal y Cranford, 1995; Ashwal y Schneider, 1991; Ashwal *et al.*, 1992). En el cuadro 33-3 se resumen las principales diferencias entre coma, el estado vegetativo y el estado de conciencia mínima. Aunque pocos estudios han evaluado el pronóstico de estos pacientes, es claro que en los casos crónicos la posibilidad de recuperación es similar a la del paciente en estado vegetativo permanente (Bernat, 2008; Bernat y Rottenberg, 2007).

Cuadro 33-2. Criterios para el diagnóstico de estado de conciencia mínima

Demencia

Ésta es una de las enfermedades cuya incidencia ha aumentado en mayor grado en los últimos años, en la medida en que la población envejece. Por eso, el neurólogo tiene que enfrentar situaciones complejas con pacientes que padecen estados avanzados de demencia grave y profunda. En situaciones muy avanzadas es éticamente permitido dar la orden de no reanimar en caso de presentarse un paro cardíaco, o de no iniciar tratamiento cuando hay una enfermedad intercurrente como una infección. Para muchos es ético el suspender la alimentación y la hidratación, pero esto ha generado polémicas y oposición por parte de otros grupos que alegan que estas medidas pueden causar sufrimiento y dolores (Cranford, 1989). Cuando hay sospecha o evidencia de sufrimiento o dolor deben administrarse con generosidad analgésicos y opiáceos, incluyendo morfina.

Esclerosis lateral amiotrófica

En esta enfermedad por lo general se preserva la capacidad intelectual plena del paciente, por lo cual éste es competente para tomar decisiones de suspender procedimientos como la respiración asistida por ventilador o aun para solicitar el suicidio asistido, en los lugares en que esté

Cuadro 33-3. Diferencias entre estado vegetativo, estado de conciencia mínima y coma

Característica	Estado vegetativo	Estado de conciencia mínima	Coma
Apertura ocular	Espontánea	Espontánea	No
Movimientos espontáneos	Respuestas reflejas y posturales	Manipulación automática del objeto	Respuestas reflejas o posturales
Respuesta al dolor	Retiro con respuestas posturales	Localización	No
Respuesta visual	Refleja	Reconocimiento del objeto con seguimiento o fijación visual	No
Respuesta afectiva	Impredecible	Presente y apropiada	No
Respuesta a comandos	Ninguna	Inconsistente pero reproducible	No
Verbalización	Vocalización impredecible	Palabras ininteligibles	No
Comunicación	Ninguna	Respuestas afirmativas y negativas verbales o gesturales	No

legalmente permitido. Aunque estos pacientes pueden presentar depresión, ésta debe ser tratada como en cualquier otro enfermo y se procurará que la situación se encuentre bien controlada para cuando el paciente tome decisiones delicadas desde el punto de vista ético. Como el avance de la enfermedad por lo general permite que el neurólogo haya discutido con el paciente sobre su final, es frecuente que se puedan obtener documentos de consentimiento informado para retirar el ventilador en el estado terminal. Muchos piensan que este acto no puede ser considerado eutanasia ni suicidio asistido, pues simplemente se está permitiendo seguir el curso de la enfermedad (Goldblat, 1989).

Síndrome de encarcelamiento

Los pacientes que padecen de esta condición presentan un dilema ético particularmente difícil para el neurólogo

clínico, por las diversas enfermedades que pueden llevar a esta situación en que la persona tiene inhabilidad para comunicarse bien y para expresar su sufrimiento o dolor, y que la puede llevar a depender completamente de medidas de soporte vital. Pacientes que parecen tener síndrome de encarcelamiento por infarto cerebral pueden experimentar mejorías inesperadas, lo que hace más complejo tomar decisiones en estas circunstancias (Cranford, 1989). Un documento de voluntad anticipada puede ser muy útil, y cuando falta éste es recomendable el apoyo del comité de ética hospitalaria. Cuando se puede establecer algún sistema de comunicación con el paciente y, a través de él éste hace conocer sus deseos, habrá que ser muy cuidadosos en establecer si se encuentra en condiciones de competencia mental para decidir, para lo cual será apropiado contar con el soporte de un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

- American Medical Association, 2007. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/4608.html>
- Arohnheim JC, Gasner MR: The sloganism of starvation. *Lancet* 1990;335:278-279.
- Ashwal S, Cranford R: Medical aspects of the persistent vegetative state—a correction. The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1995;333:130.
- Ashwal S, Schneider S: Pediatric brain death: current perspectives. *Adv Pediatr* 1991;38:181-202.
- Ashwal S, Bale JF, Jr., Coulter DL *et al.*: The persistent vegetative state in children: report of the Child Neurology Society Ethics Committee. *Ann Neurol* 1992;32:570-576.
- Beresford HR: The persistent vegetative state: a view across the legal divide. *Ann NY Acad Sci* 1997;835:386-394.
- Bernat JL: Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367:1181-1192.
- Bernat JL, Rottenberg DA: Conscious awareness in PVS and MCS: the borderlands of neurology. *Neurology* 2007;68:885-886.
- Bernat JL: Medical Futility. En *Ethical Issues in Neurology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008:225-250.
- Blakemore C: Defining the issues in theory, practice and policy. En: Illes J (ed). *Neuroethics*. New York: Oxford University Press, 2006:3-4.
- Blondie D *et al.*: Comparison of patient's and Health care Professional's attitudes towards advance directives. *J Med Ethics* 1998;24:328-335.
- Britannica on line, 2007. Disponible en: <http://www.britannica.com/eb/article-9398566>.
- Calam B, Far S, Andrew R: "Discussions of "code status" on a family practice teaching ward: What barriers do family physicians face?". *CMAJ* 2000;163:1255-1259.
- Charles CA *et al.*: Shared treatment decision making what does it mean to physicians?. *J Clin Oncol* 2003;21:932-936.
- Callahan D: Bioética (médica) como una disciplina. En: Llano A. *Qué es Bioética*. Colección Bioética. Bogotá: 3R Editores, 2001:49-62.
- Cranford RE: The neurologist as ethics consultant and as a member of the institutional ethics committee. The neuroethicist. En: *Ethical issues in neurological practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:697-711.
- Comisión Central de Deontología de la OMC, 2002. Declaración de la Comisión Central de Deontología de la OMC sobre la objeción de conciencia del médico. Disponible en línea en: Centro de Documentación de Bioética. Universidad de Navarra. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb/>.
- Coyle N, Schachter S, Carver AC: Terminal Care and Bereavement. *Neurol Clin North Am* 2001;19(4):1005-1023.
- De Beaufort I: Patients in a Persistent Vegetative State—A Dutch Perspective. *New Engl J Med* 2005;325:2373-2375.
- Esguerra R: El médico para el nuevo milenio. *Acta Med Colomb* 1998;24(1):5-14.
- Esguerra R: La desprofesionalización de la medicina. *Acta Med Colomb* 2000;25(5):207-209.
- Ferrer JJ. Los principios de la Bioética. Cuadernos del Programa Regional de Bioética. OPS 1998;7:39-62.
- Fundación Santa Fe de Bogotá, 2007. Voluntad anticipada. Disponible en: <http://www.fsfb.org.co/>
- Ganzini L, Goy ER, Millar LL *et al.*: Nurses experience with hospice patients who refuse food and fluids to hasten death *N Engl J Med* 2003;349:359-365.
- Gert B, Nelson WA, Culver CM: Moral Theory and Neurology. *Neurol Clin North Am* 1989;7(4):681-696.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N *et al.*: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
- Gracia Guillén D: Ética de la calidad de vida. Cuadernos del Programa Regional de Bioética. OPS 1996;(2):41-59.
- Gracia Guillén D: De la Bioética Global a la Bioética Clínica. *Acta Bioética* 2002;27-39.
- Goldblatt D, Greenlaw J: Starting and Stopping the Ventilator for patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin North Am* 1989;7(4):789-805.
- Haavi Morreim E: *Balancing Act: The new medical ethics of medicine's economics*. Washington, D.C.: Georgetown University Press, 1995:1-7.

- Hastings Center Report, 1996. The goals of medicine. Setting new priorities. New York. 1996; (November-December).
- Kennedy Institute of Ethics, 2007. Disponible en: <http://kennedyinstitute.georgetown.edu/index.htm>.
- Klitzman R:** Clinicians patients and the brain. En: Illes J (ed). *Neuroethics: Defining the issues in theory, practice and policy*. New York: Oxford University Press,. 2006;229-241
- Jennett B, Plum F:** Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734-737.
- Laureys S, Owen AM, D Schiff N:** Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3:537-546.
- Llano A:** *Qué es Bioética*. Colección Bioética. Bogotá: 3R Editores, 2001:4-11.
- Llano A:** *La bioética en América Latina y el Caribe (1)*. Bioética Seleccionadas, Cenalbe. Colombia: Universidad Javeriana, 2007:16-25.
- Lo B, Quill T, Tulsky J:** Discussing Palliative care with Patients. *Ann Intern Med* 1999;130:744-749.
- LoB, Snyder L:** Care at the End of Life: Guiding Practice Where there are no Easy Answers. *Ann Intern Med* 1999;130: 772-774.
- Medical Society of New Jersey, 2003. New Jersey Do Not Resuscitate (DNR) Orders outside of the Hospital". Disponible en: <http://www.msnj.org/>.
- Nelson WA, Bernat JL:** Decisions to Withhold or Terminate Treatment. *Neurol Clin North Am* 1989;7(4):715-728.
- Okie S:** Physician-assisted suicide Oregon-and beyond *N Engl J Med* 2005;352;16:1627-1630.
- Oregon Death with Dignity Act., 1997. Disponible en: <http://www.oregon.gov/DHS/ph/pas/faqs.shtml>.
- Organización Mundial de la Salud (WHO), 2007. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/en/>.
- Parker RA:** Caring for Patients at the end of Life: Reflections after 12 years of Practice. *Ann Intern Med* 2002;136:72-75.
- Patiño JF:** La desprofesionalización de la medicina. *Acta Med Colomb* 2001;26(2):43-49.
- Patiño JF:** En busca del Hipócrates moderno. *Persona & Bioética* 2004;22;22-33.
- Pellegrino ED:** The goals and ends of Medicine:How Are They to be Defined? En: Hanson MJ and Callahan D. *Goals of Medicine*. Wshington DC: Georgetown University Press, 1999;67-68.
- Potter VR:** Bioethics the science of survival. *Perspectives in Biology and Medicine* 1970;14(1):127-153.
- Potter VR:** *Bioethics Bridge to the Future*. Englewood Cliffs. New York: Prentice Hall, 1971.
- Potter VR:** *Global Bioethics*. Michigan State: University Press, 1988.
- Povar GJ et al.:** Ethics in practice: Managed care and the Changing Health Care Environment. *Ann Intern Med* 2004; 141:131-136.
- Printz LA:** Terminal dehydration, a compassionate treatment. *Arch Intern Med* 1992;152:697-700.
- Programa de Bioética. Historia de la Bioética en Colombia. Bogotá: Universidad del Bosque, 2002;11-27.
- Quill T et al.:** Palliative Treatments of Last Resort: Choosing the Least Harmful Alternative. *Ann Intern Med* 2000;132(6):488-493.
- Ravescroft AJ, Bell MD:** End of Life decision making within intensive care-objective, consistent, defensible? *J Med Ethics* 2000;26:435-440.
- Safire W:** Mapping the field. En: Marcus SJ (ed). *Neuroethics*. New York: Dana Foundation, 2002;22-30.
- Schildmann J et al.:** Decisions at the end of life: an empirical study on the involment, legal understanding and ethical views of preregistration medical officers'. *J Med Ethics* 2006;32:567-670.
- Sulmasy DP:** Spiritual Issues in the Care of Dying Patients. *JAMA* 2006;296(11):1385-1392.
- Starlz TE et al.:** Liver Transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321:1014.
- The Hastings Center, 2007. Disponible en: <http://www.the-hastingscenter.org/about.asp>.
- The Multi-Society Task Force on PVS, Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994;330: 1499-1508, 1572-1579.
- Toro J:** Coma. En: Toro J, Yepes M, Palacios E (eds). *Neurología*. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana, 2001;91-104.
- Torralba F:** Morir Dignamente. Seleccionadas de Bioética. Colombia: Universidad Javeriana 2007:61-63.
- University of Minnesota, (2007). Disponible en: <http://www.research.umn.edu/consent/mod1med/mod1sec4.html>
- White BD, Siegler M, Singer PA, Iserson KV:** What does Cruzan mean to the practicing physician? *Arch Intern Med* 1991;151:925-928.
- Zoloth L:** Being in the World: neuroscience and the ethical agent. En: Illes J (ed). *Neuroethics: Defining the issues in theory, practice and policy*. New York: Oxford University Press, 2006;64-73.

Electroencefalografía clínica

Miguel Dávila Silva, Luis Carlos Mayor

La electroencefalografía clínica es la parte de la medicina que trata de la obtención e interpretación del electroencefalograma (EEG), con fines de diagnóstico o investigación de diversas afecciones del sistema nervioso central (SNC). Es un estudio funcional no invasivo, sin riesgos y muy útil en diversas afecciones del sistema nervioso central, sobre todo en la epilepsia. También se usa para el estudio de la maduración de la corteza cerebral, cambios fisiológicos o patológicos de los estados de conciencia, en el estudio de los ciclos de vigilia y sueño, como parte del estudio en pacientes con encefalopatías, y en la investigación de los efectos de drogas psicoactivas en el cerebro, entre otros.

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL EEG

El EEG es generado por células nerviosas piramidales, orientadas verticalmente y perpendiculares a la superficie en las capas 3, 5 y 6 de la corteza cerebral. El EEG es el resultado de la sumatoria de potenciales postsinápticos de estas células, los cuales son de mayor duración al compararse con otros potenciales, permitiendo que se sumen en el tiempo. Estos potenciales postsinápticos son tanto excitatorios (PPSE) como inhibitorios (PPSI), respectivamente, se produce despolarización e hiperpolarización de las membranas de las neuronas piramidales.

El EEG tradicional capta no sólo la actividad eléctrica generada y localizada bajo el electrodo explorador, sino que también capta actividad eléctrica originada en generadores distantes (Ebersole, 2007). Se estima que un cubo de 100 micrómetros de la capa piramidal contiene de 5 a 8 células piramidales que, dispuestas en columnas, pueden generar corriente de suficiente amplitud para su registro como actividad electroencefalográfica de superficie (Speckmann, 1993).

Sobre la superficie de la corteza, las fluctuaciones espontáneas de potenciales eléctricos son de alrededor de unos 100 a 1000 μV ; en la superficie craneal, estos mismos potenciales sólo alcanzan los 5 a 200 μV , debido

a que son atenuados por el líquido cefalorraquídeo, la piel y el cráneo. Para poder registrar fluctuaciones de potenciales postsinápticos corticales sincrónicos en la superficie, se requiere un área mínima de 6 cm^3 de corteza (Luders, 1984).

EEG DE RUTINA

La calidad y los resultados finales de un estudio de EEG dependen de diferentes factores que incluyen:

- Calidad de la máquina de EEG.
- Entrenamiento del técnico en EEG.
- Medición de la cabeza para la colocación de los electrodos.
- Impedancias.
- Filtros utilizados.
- Métodos de activación usados: hiperventilación y fotoestimulación.
- Tiempo de duración del estudio.
- Conocimiento y tiempo de entrenamiento previo de quien interpreta el estudio EEG.

El tiempo de duración de un EEG de rutina es de un mínimo de 20 a 25 min y, en recién nacidos, de 45 a 60 minutos.

Un EEG requiere de equipos modernos, con sistemas confiables de adquisición de datos, con transistores de bajo nivel de ruido de fondo (menos de dos microvolts [2 μV]), y un mínimo de 8 canales de registro simultáneo, aunque se recomienda utilizar aparatos de más de 16 canales para un máximo registro topográfico, en especial cuando se pretende estudiar la actividad anormal fugaz, localizada en áreas limitadas. En la actualidad, se dispone de aparatos digitales que varían desde 16 hasta 128 canales, siendo los de 32 canales los más empleados. En general, los equipos de más de 32 canales se usan en estudios de videoelectroencefalografía y cuando se colocan múltiples electrodos intracraneales para valorar pacientes que son candidatos a cirugía de epilepsia.

La impedancia o resistencia al paso eléctrico entre electrodos interconectados debe ser baja, entre 1000 y 5000 ohmios (Ω). El dejar las impedancias incrementadas suele ser una de las principales fuentes de dificultades técnicas en la toma del EEG, lo que puede conducir a interpretaciones erradas, y a confusión diagnóstica.

Con el fin de establecer parámetros comparables, los electrodos craneales se colocan según el sistema internacional 10-20 (*American Electroencephalographic Society*, 1986), el cual consiste en la medición de diferentes partes del cráneo, se basa en porcentajes del 10 y 20%.

En total se colocan 21 electrodos, 19 en el cráneo y dos en las orejas o en la región mastoidea, que se conocen como A1 y A2. (A: auriculares).

Los electrodos se denominan con diferentes letras según su localización:

Fp: frontopolares.
F: frontal.
T: temporal.
P: parietal.
C: centrales.
O: occipital.

Además, se asigna un número: impar para los electrodos izquierdos, par para los derechos y la letra Z para los de la línea media (figura 34-1).

Los 21 electrodos son: F7, T3, T5, Fp1, F3, C3, P3, O1, Fz, Cz, Pz, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, A1 y A2. En ocasiones, se colocan Oz y T1-T2.

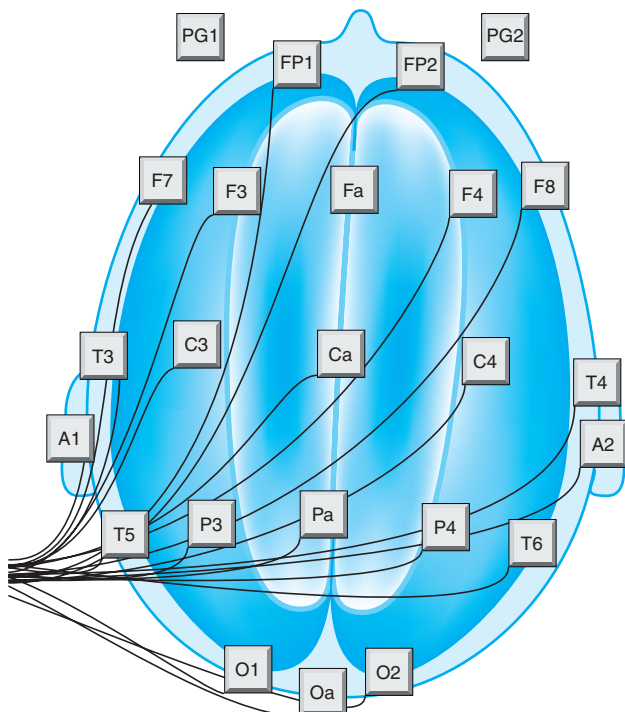


Figura 34-1. Electrodos según sistema 10-20.

MONTAJES

La finalidad de los montajes es dar una imagen o idea, fácil y lógica de la localización de la actividad eléctrica cerebral; e identificar anomalías del estudio. Cada montaje tiene sus ventajas y desventajas, haciendo algunos útiles en determinadas circunstancias y siendo complementarios unos de otros.

Hay dos tipos de montajes: bipolares y referenciales:
Bipolares: longitudinales y transversos.

Referenciales: auriculares o a oreja, a vértex, laplaciano, promedio o "average", peso promedio o "weight average".

Se recomienda que los montajes tengan una distribución lógica, de izquierda a derecha y de adelante hacia atrás; lo que permite una visualización fácil de interpretar. En el caso del montaje transversal, éste se recomienda hacerlo sólo en montajes bipolares.

Ejemplos de montajes, véanse cuadros 34-1 a 34-5.

ELECTRODOS TEMPORALES VERDADEROS (T1-T2)

Los electrodos temporales verdaderos tienen como finalidad captar la actividad del EEG de la región temporal anterior; esto se hace en forma indirecta mediante los electrodos F7 y F8.

T1 y T2 también se denominan FT9 y FT10. El electrodo se coloca en un punto que corresponde a la unión de los 2/3 anteriores con el tercio posterior de una línea que va desde el canto externo del ojo hasta el trago de la oreja y, desde este punto, 1 cm arriba (cuadro 34-6).

SENSIBILIDAD

La sensibilidad es la cantidad de microvoltios necesarios para desplazar la aguja 1 mm (en equipos análogos); siendo inversamente proporcional a la amplitud. Esto es,

Cuadro 34-1. Montaje longitudinal anteroposterior (izquierda a derecha, de adelante hacia atrás)

Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fz-Cz
Cz-Pz
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
ECG

Cuadro 34-2. Montaje transverso bipolar (obsérvese la distribución de adelante hacia atrás, de izquierda a derecha)

F7-Fp1
 Fp1-Fp2
 Fp2-F8
 F7- F3
 F3-Fz
 Fz-F4
 F4-F8
 A1-T3
 T3-C3
 C3-Cz
 Cz-C4
 C4-T4
 T4-A2
 T5-P3
 P3-Pz
 Pz-P4
 P4-T6
 T5-O1
 O1-O2
 O2-T6
 ECG

a mayor sensibilidad, menor amplitud. En un EEG de rutina, las sensibilidades más usadas son: 5-7-10. En niños, sobre todo durante el sueño profundo y en el caso de hipsarritmia, y debido a la gran amplitud, en algunos pacientes es necesario usar una sensibilidad de 15 a 20. En caso de muerte cerebral se recomienda una sensibilidad en 2 y realizar un montaje a doble espacio.

FILTROS

Se dispone de tres tipos de filtros: de frecuencias altas (HFF), frecuencias bajas (LFF) y el de 50-60 Hz (Notch). La recomendación es el HFF en 70-100, LFF en 0.5-1 y el "Notch" en 60.

Cuadro 34-3. Montaje referencial a oreja

F7-A1
 T3-A1
 T5-A1
 Fp1-A1
 F3-A1
 C3-A1
 P3-A1
 O1-A1
 Fp2-A2
 F4-A2
 C4-A2
 P4-A2
 O2-A2
 F8-A2
 T4-A2
 T6-A2
 Fz-A1
 Cz-A1
 Pz-A1
 ECG

Cuadro 34-4. Montaje promedio o "average"

F7-Ave
 T3-Ave
 T5-Ave
 Fp1-Ave
 F3-Ave
 C3-Ave
 P3-Ave
 O1-Ave
 Fz-Ave
 Cz-Ave
 Pz-Ave
 Fp2-Ave
 F4-Ave
 C4-Ave
 P4-Ave
 O2-Ave
 F8-Ave
 T4-Ave
 T6-Ave

EEG NORMAL DEL ADULTO EN VIGILIA

El registro EEG de vigilia en el adulto está conformado por el ritmo alfa de localización occipital, actividad beta anterior, actividad theta escasa en la línea media y artefacto por movimiento ocular.

RITMO ALFA

La actividad alfa incluye las frecuencias de 8 a 13 Hz. En el caso del ritmo alfa, también llamado ritmo dominante posterior, se destaca el entorno y se define como una actividad de predominio occipital con irradiación hacia las regiones vecinas de los lóbulos temporal y parietal (figura 34-2). El ritmo alfa se aprecia cuando la persona se encuentra despierta, en reposo y con los ojos cerrados (Markand, 1990). Tiene una distribución simétrica entre ambos hemisferios y zonas homólogas. La reactividad es variable entre sujetos y entre diferentes estímulos, siendo los más constantes el de la apertura ocular y el de con-

Cuadro 34-5. Montaje laplaciano

F7-Lap
 T3-Lap
 T5-Lap
 Fp1-Lap
 F3-Lap
 C3-Lap
 P3-Lap
 O1-Lap
 Fz-Lap
 Cz-Lap
 Pz-Lap
 Fp2-Lap
 F4-Lap
 C4-Lap
 P4-Lap
 O2-Lap
 F8-Lap
 T4-Lap
 T6-Lap

Cuadro 34-6. Montaje bipolar anteroposterior con electrodos T1 y T2

Fp1-F7
 F7-T1
 T1-T3
 T3-T5
 T5-O1
 Fp1-F3
 F3-C3
 C3-P3
 P3-O1
 Fz-Cz
 Cz-Pz
 Pz-Oz
 Fp2-F4
 F4-C4
 C4-P4
 P4-O2
 Fp2-F8
 F8-T2
 T2-T4
 T4-T6
 T6-O2
 ECG

centración mental. Al abrir de los ojos, el ritmo alfa desaparece o se atenúa en forma importante, reapareciendo de nuevo con el cierre de los ojos. Esta reacción se ha denominado "de bloqueo", "desincronización", atenuación o reactividad del alfa (figura 34-3).

Kiloh y sus colaboradores (1981) establecieron tres categorías o tipos de ritmo alfa: M por mínimo, P por persistente, y R por reactivo. El primero es escaso o ausente y de muy bajo voltaje. El segundo es característico de una franja estrecha de la población, su amplitud se reduce transitoriamente durante la apertura ocular, pero persiste en el registro. La mayoría de la gente forma parte de la tercera categoría. La falta total de reactividad del ritmo alfa a estímulos visuales es un dato raro y, por lo general, anormal.

La frecuencia promedio en la población adulta normal es 10 Hz, con leves fluctuaciones por encima y por debajo de esta cifra, y un sector minoritario que excede 11.5 Hz o se acerca a 8 Hz. Sin embargo, un ritmo alfa a una frecuencia continua de 8 Hz debe considerarse anormal o sospechoso de anormalidad, debido a que sólo 1% de las personas sanas tiene un ritmo alfa a una frecuencia de 8 Hz. La frecuencia del ritmo alfa puede variar entre ambos hemisferios en 0.5 a 1 Hz; en un adulto persiste estable sin mayor variación a lo largo de la vida; siendo aceptada una ligera disminución en la frecuencia en el adulto mayor de 60 a 65 años de edad.

Con respecto a la amplitud, se acepta una diferencia de hasta 50% entre un hemisferio y el otro, siendo por lo general de mayor amplitud el hemisferio derecho. Las amplitudes varían de sujeto a sujeto, y son inversamente proporcionales a su edad, fluctuando entre 5 y 100 μ V.



Figura 34-2. Ritmo alfa.

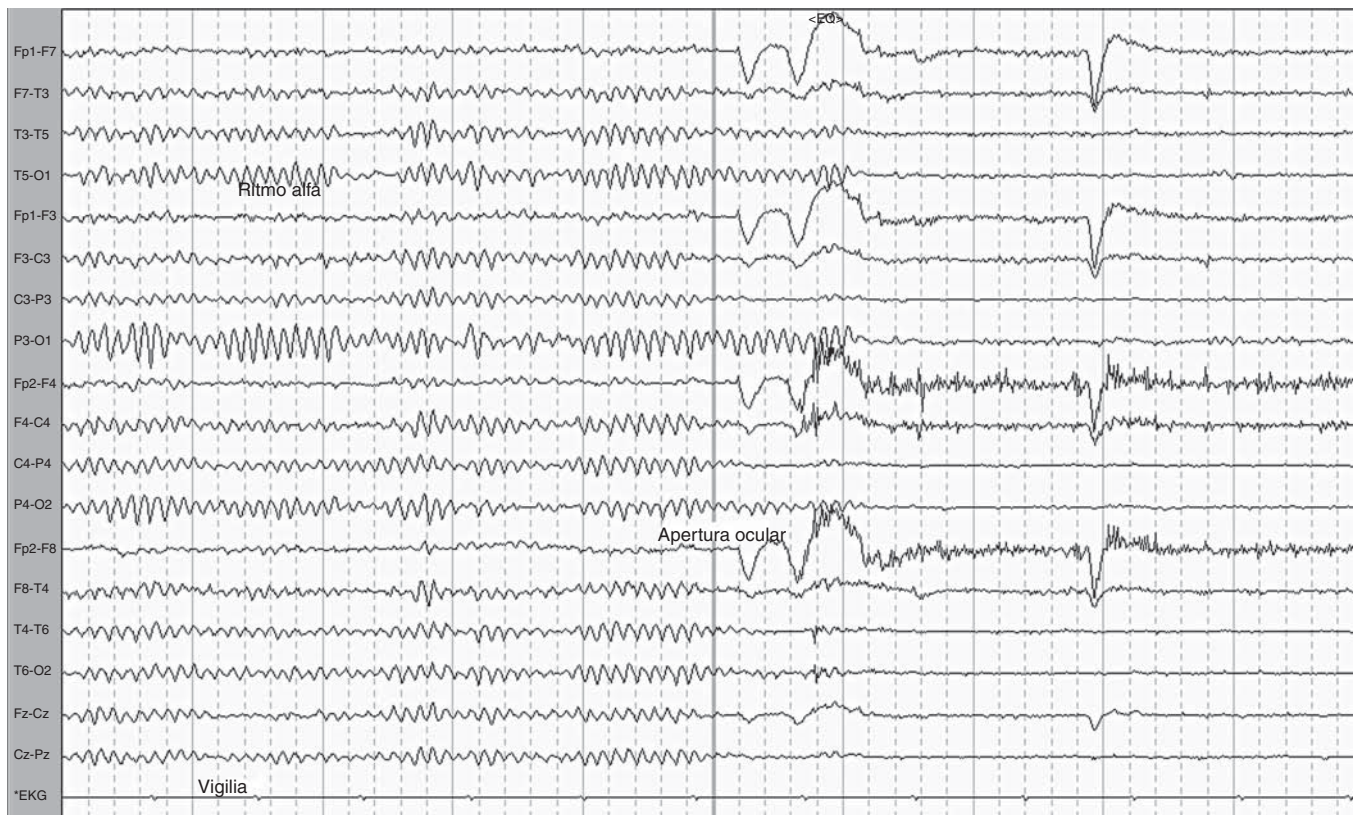


Figura 34-3. Reactividad del ritmo alfa.

Variantes del ritmo alfa

Hay dos variantes del alfa, una rápida y otra lenta; ambas se caracterizan por tener, al igual que el ritmo alfa, una actividad máxima en la región occipital, ser reactivas a la apertura de los ojos y desaparecer o atenuarse durante la somnolencia. Estas variantes suelen coexistir en el mismo registro con un ritmo alfa que tiene una frecuencia entre 8 y 13 Hz. La variante rápida tiene una frecuencia superior a 13 Hz, correspondiendo a una actividad beta de expresión máxima occipital; este tipo de registros son más comunes en los adultos mayores, y se observan con más frecuencia en mujeres. La variante lenta consiste en una actividad theta de localización posterior, siendo usualmente ésta un sub-armónico del ritmo alfa de base, por lo común con la mitad de su frecuencia. Una actividad lenta sería de 5 Hz si el alfa fuera de 10 Hz; otra característica sería que las ondas theta tuvieran unas muescas.

RITMO (ACTIVIDAD) BETA

La actividad beta incluye todas las frecuencias mayores a 13 Hz; su amplitud es baja de 5 a 20 μV , en promedio, y de localización anterior (frontal). "Se trata de un ritmo cuya frecuencia se sitúa alrededor de 18 (Hz), que ocupa en forma bilateral (pero asincrónica) las áreas anteriores

y centrales y que se bloquea o atenúa por efecto de movimientos o de la estimulación táctil del lado opuesto del cuerpo" según Gastaut y Gastaut (1980).

Con respecto a la amplitud, se acepta una diferencia interhemisférica de hasta 30%. Esta actividad se incrementa con fármacos como los barbitúricos y las benzodiazepinas; también tiende a ser más abundante y, a veces, la actividad predominante en adultos mayores (figura 34-4).

Los defectos en el hueso craneal, como un orificio por una craneotomía, permiten el mayor paso de actividad beta, lo que se traduce en una zona que produce actividad beta más abundante y de mayor amplitud, en el electrodo que está sobre el sitio del defecto o cerca de éste. Este tipo de actividad se conoce como ritmo de brecha o "*breach rhythm*" (figura 34-5).

ACTIVIDAD THETA

La actividad theta incluye toda aquella cuya frecuencia esté entre los 4 y 7 Hz.

El EEG de vigilia del adulto joven contiene escasa o ninguna actividad theta; cuando se encuentra se localiza, con baja amplitud, en la región media frontocentroparietal de ambos hemisferios, en forma simétrica y sincrónica, y no presenta ninguna reactividad específica (Gastaut y Gastaut,

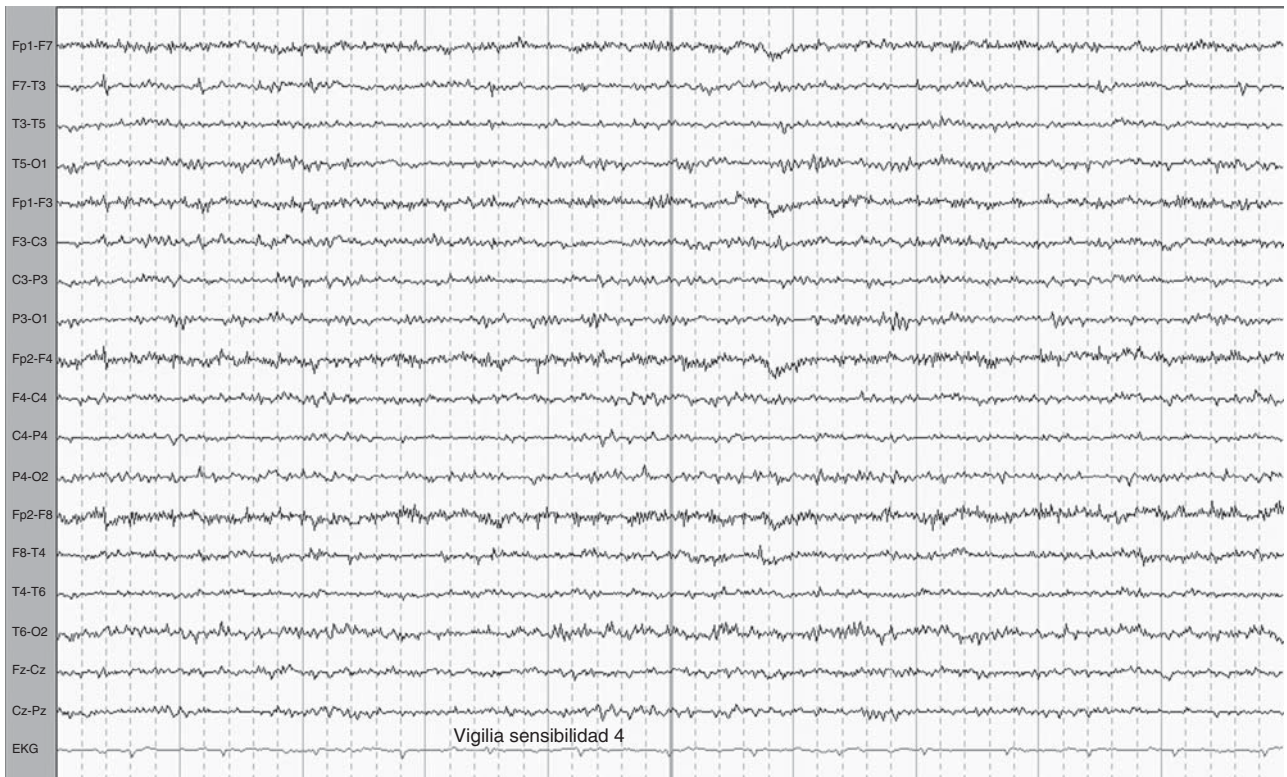


Figura 34-4. Actividad beta.

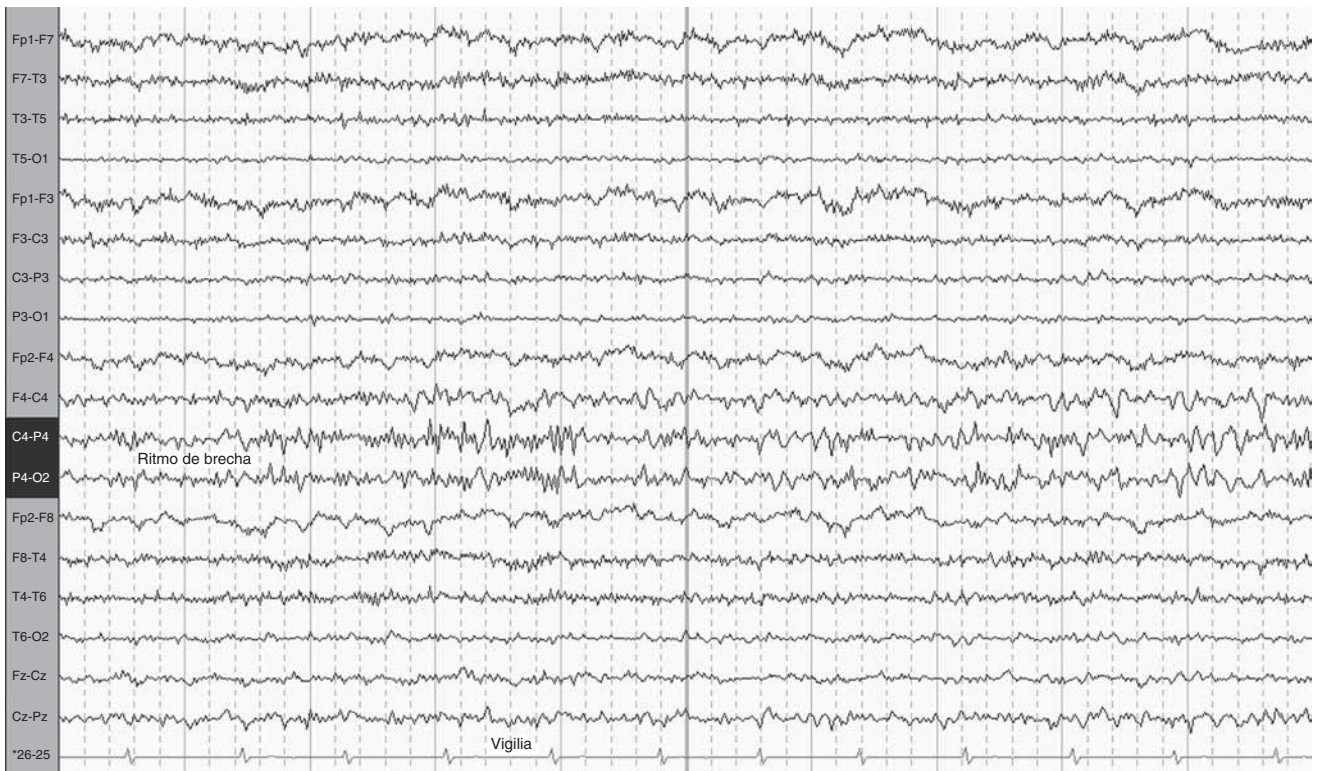


Figura 34-5. Ritmo de brecha en región parietal derecha (P4).

1980); correspondiendo a una de las variantes normales (actividad theta de la línea media). Al contrario de los adultos, los registros de niños presentan abundante cantidad de actividad theta, la cual disminuye de manera gradual a medida que aumenta en edad, siendo escasa en los adolescentes. En adultos jóvenes, y en especial en niños, los estados de exaltación emocional aumentan la actividad theta frontal en el rango de 6 Hz a 7 Hz. Algunas personas normales muestran una actividad theta rítmica notoria en regiones frontocentrales, mientras realizan ciertas tareas con los ojos abiertos (figura 34-6).

ONDAS LENTAS POSTERIORES/ACTIVIDAD LENTA DELTA JUVENIL

Llamadas "ondas lentas posteriores aisladas fisiológicas", se presentan como ondas delta, con amplitud similar o ligeramente mayor que el ritmo alfa de base (50 a 200 μ V), de localización en las regiones posteriores de la cabeza, entremezclándose con el ritmo alfa; siendo reactivas a la apertura de los ojos (figura 34-7). Aparecen aisladas o en grupos de dos o tres, su forma varía en cuanto se combinan con un ritmo alfa, lo que las hace parecerse a complejos epileptiformes de onda aguda-onda lenta. Estas ondas se observan en cerca de 20% de los adultos jóvenes entre los 18 y 25 años, y son cada vez más raras

en la medida que ocurre la maduración, hasta encontrarse en 3% de las personas de 35 años de edad y en casi ninguna persona después de los 50 años.

ONDAS LAMBDA

Se componen de potenciales bifásicos o trifásicos, de 0.2 a 0.3 seg de duración, de baja amplitud -unos 20 μ V- registrados en regiones occipitales cuando la persona observa con atención un objeto iluminado o fuertemente contrastado; su origen parece estar en los movimientos sacádicos de los ojos. Su amplitud varía, pero es por lo general inferior a 50 μ V. Rara vez se registran en un EEG de rutina debido a la falta del estímulo que las provoca.

RITMO MU (μ)

Es un ritmo fisiológico en la misma banda de frecuencias que el ritmo alfa, al cual se asemeja y del que se diferencia por su distribución topográfica, su morfología típica y su reactividad. Fue descrito como "ritmo rolándico en arcos"; se proyecta a regiones centrales (C3/C4), teniendo en ocasiones un máximo centroparietal y con una frecuencia entre 7 y 11 Hz, en promedio (figura 34-8).

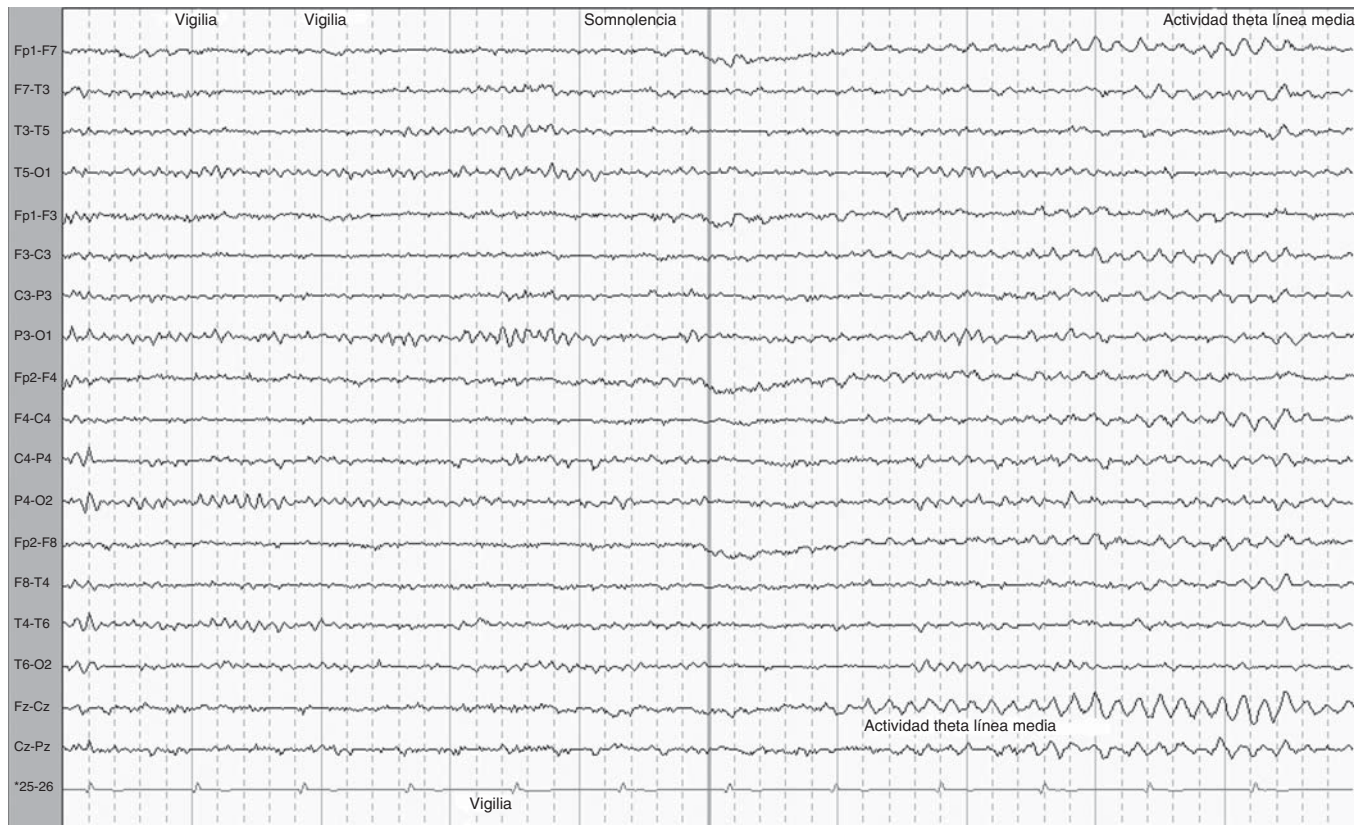


Figura 34-6. Actividad theta de la línea media.

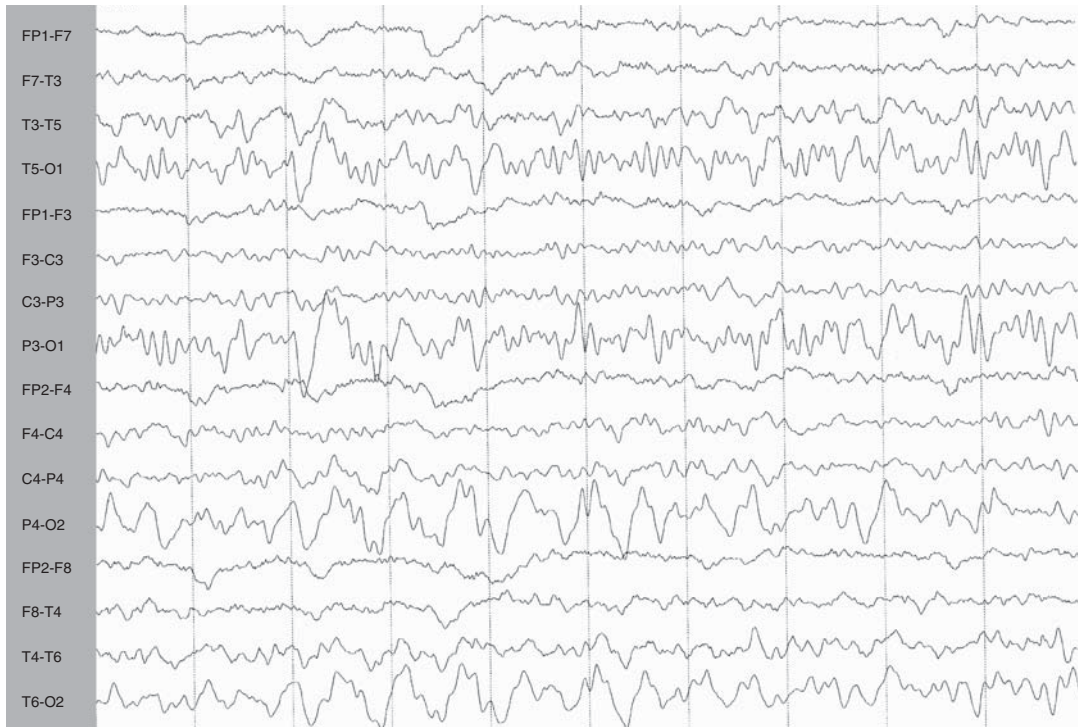


Figura 34-7. Actividad delta juvenil.

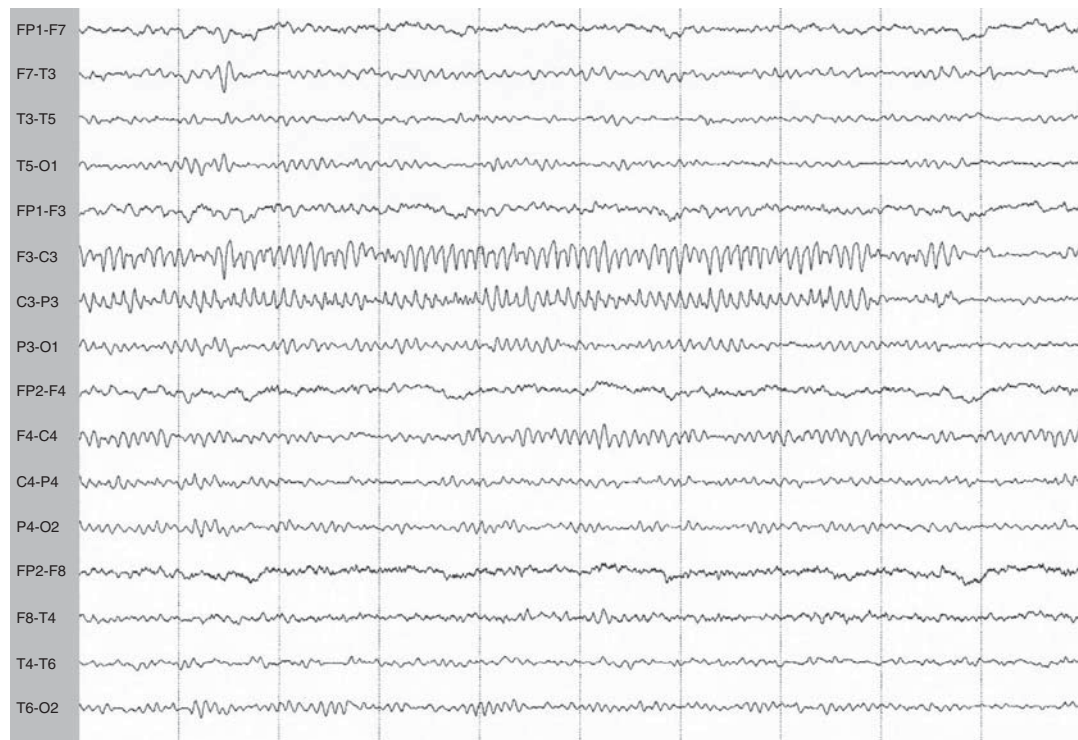


Figura 34-8. Ritmo Mu.

En general, aparece en forma bilateral, pero no necesariamente en forma sincrónica, puede surgir de un solo lado durante largos periodos, para luego alternar sin que ello implique anormalidad. Se atenúa o desaparece con el proceso de imaginar o realizar un movimiento de miembros contralaterales como cerrar el puño. A diferencia del ritmo alfa, no se modifica al abrir los ojos. Su incidencia en adultos fluctúa entre 7 y 19%; es, al parecer, menos común en niños y en adultos mayores, y disminuye después de los 30 años.

EEG NORMAL DURANTE EL SUEÑO

Dependiendo de si durante el sueño se presenta o no movimiento ocular rápido, éste es clasificado como sueño no MOR (NMOR) y sueño MOR (cuadro 34-7).

ESTADIO I, SUEÑO NMOR/SOMNOLENCIA

Durante la somnolencia, que corresponde al inicio del sueño, se observan movimientos horizontales de los ojos que se refleja en los electrodos F7 y F8, disminución de la amplitud, y lentificación o fragmentación del ritmo alfa. Este último, pierde continuidad y regulación, hasta ir desapareciendo para ser reemplazado por una actividad theta predominante, en especial en las regiones centrales o por una actividad de fondo atenuada, sin ritmos bien definidos, o con un predominio de ritmos beta difusos (figura 34-9). Estos cambios pueden ser progresivos o intermitentes.

ESTADIO II, NMOR

La somnolencia es seguida de signos de transición, a un sueño más definido, con incremento en la actividad lenta theta y delta; con aparición de ondas de vértex, las cuales se presentan en forma máxima en la región central (Cz), pudiendo ser repetitivas y de amplitud alta en niño y, husos de sueño que se observan en forma máxima en la región central (C3, Cz y C4), aunque algunas veces, especialmente en niños y adolescentes, puede presentarse en una forma máxima en la región frontal (Culebras, 1996).

Los husos de sueño tienen una frecuencia de alrededor de 12 a 14 Hz, y una aparición durante los estadios II y III de sueño, siendo menos notorios o ausentes en el IV (Osuna, 2003). Los complejos K se localizan alrede-

edor de la línea media, en las regiones frontocentroparietales y parasagitales (figura 34-10).

ESTADIOS III Y IV

Estos dos estadios son conocidos como sueño lento o profundo; consisten en ondas lentas delta de frecuencias de 0,8 a 3 Hz, las cuales aumentan de modo progresivo a medida que se profundiza el sueño. Esta actividad delta de amplitud alta ocupa entre el 20 y 30% del tiempo del estadio III, y más del 50% del estadio IV o sueño muy profundo (figura 34-11).

SUEÑO MOR

La actividad de fondo del sueño paradójico o sueño MOR, se caracteriza por movimientos oculares rápidos, actividad theta y otro ritmo con algunas características similares a la actividad alfa del paciente, pero con una frecuencia menor en 1 o 2 Hz con respecto al ritmo alfa de vigilia. Igualmente se presenta un tono muscular deprimido o ausente (Rechtschaffen y Kales, 1968) (figura 34-12).

MÉTODOS DE ACTIVACIÓN DEL EEG

Los procedimientos de activación del EEG que se han usado con fines clínicos o de investigación son de varios tipos: químicos, de hiperventilación, de fármacos proconvulsivos, estímulos sensoriales visuales, auditivos, entre otros, y estados fisiológicos como sueño y privación de sueño.

En la actualidad, los que se utilizan de rutina en adultos y en niños que colaboran, son de hiperventilación, la estimulación luminosa intermitente (fotoestimulación) y algunas veces la privación de sueño.

HIPERVENTILACIÓN (HV)

Esta maniobra consiste en realizar un esfuerzo respiratorio profundo, rápido y sostenido durante un tiempo que varía entre los 3 y 5 minutos.

Durante la HV, el EEG puede no variar, mostrar actividad lenta, descargas epileptiformes o facilitar crisis de ausencias. La presencia de actividad lenta es mayor en niños y adolescentes aunque depende de factores como la edad, el esfuerzo respiratorio y posición del paciente.

Esta actividad lenta puede ser theta o delta; intermitente o continua; difusa o con un máximo anterior o posterior, y en ocasiones de amplitud muy alta en los niños, lo que favorece que se confunda con actividad anormal (figura 34-13). La lentificación del EEG puede persistir por varios segundos o minutos luego de terminar la HV.

Cuadro 34-7. Sueño MOR y sueño NMOR. Estadios

Estadios del sueño NMOR:
I (somnolencia)
II (somnolencia más definida)
III y IV (sueño profundo)
Sueño MOR (movimiento ocular rápido)



Figura 34-9. Somnolencia.

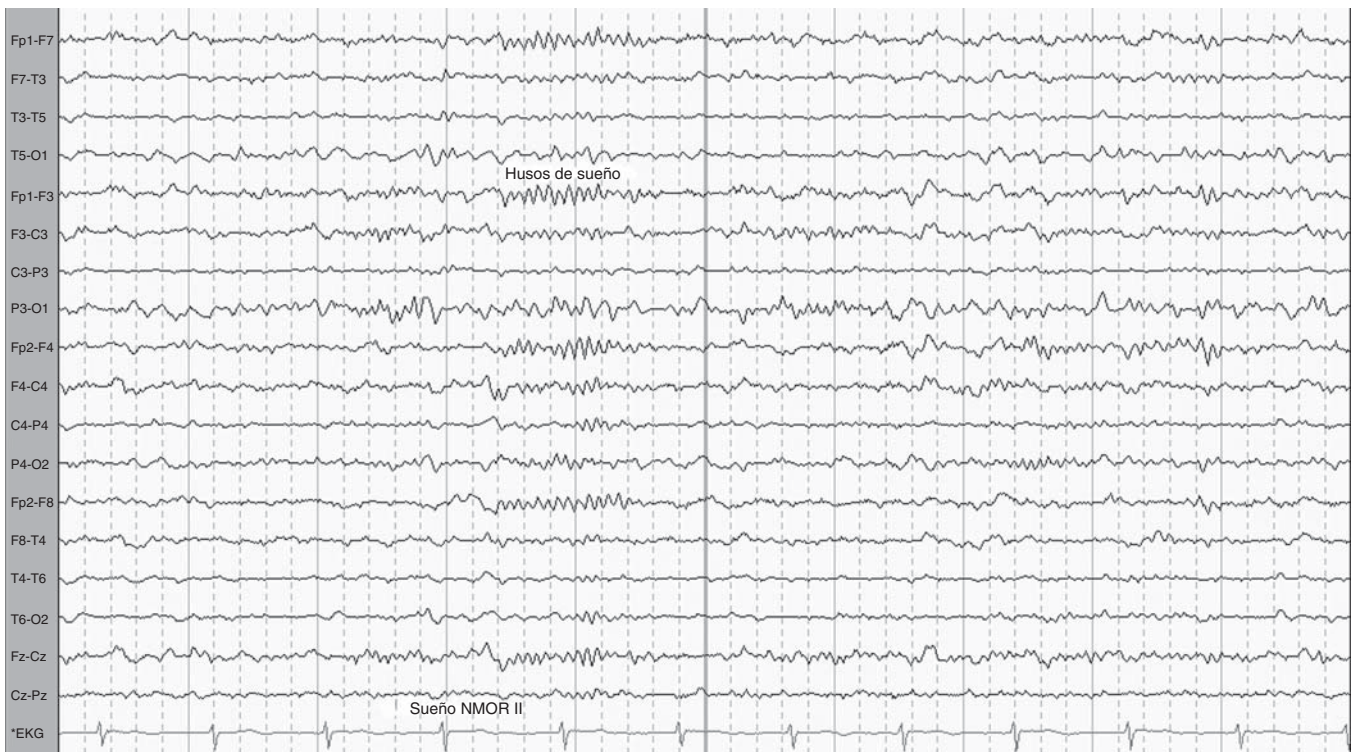


Figura 34-10. Sueño NMOR II.

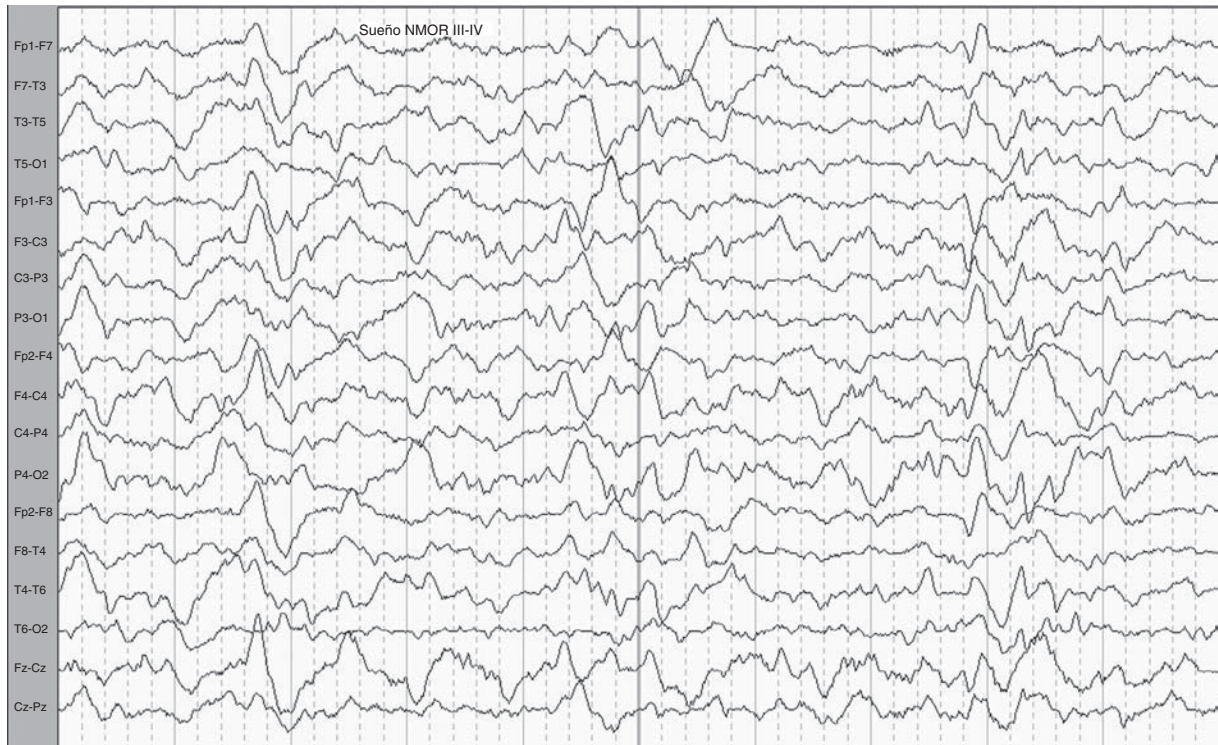


Figura 34-11. Sueño profundo.



Figura 34-12. Sueño MOR.

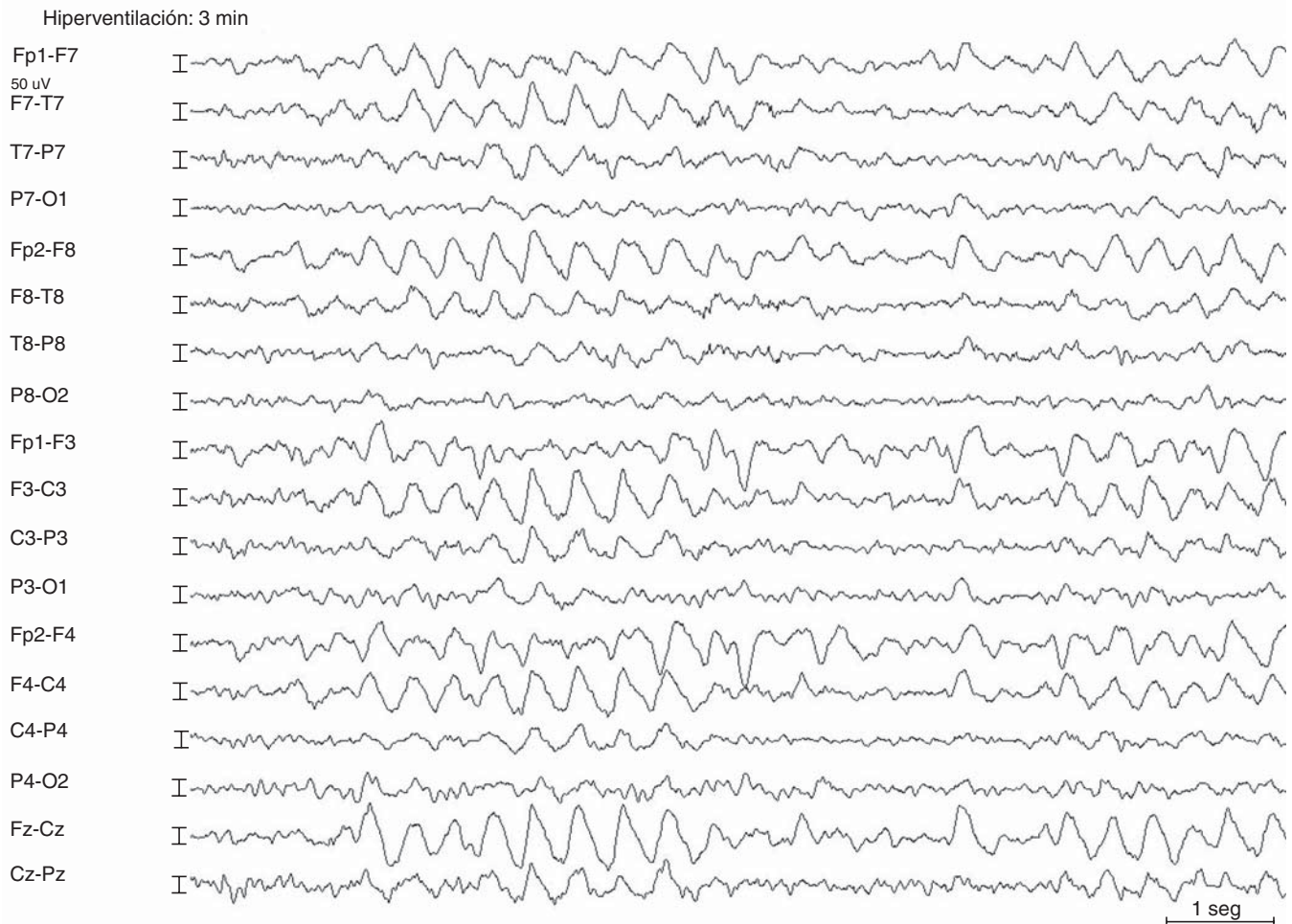


Figura 34-13. Actividad lenta durante la HV.

Una actividad lenta durante la HV es anormal cuando aparece sólo en forma focal y asimétrica, o cuando se desencadenan descargas epileptiformes. Las descargas de punta onda lenta a 3 Hz y las crisis de ausencias son precipitadas por la HV (Drury, 2000) (figura 34-14). La HV está contraindicada en casos de hipertensión endocraneal, hemorragia subaracnoidea, enfermedad pulmonar grave y en infarto reciente del miocardio (Tyner, 1983).

FOTOESTIMULACIÓN (FE)

Este método de activación consiste en un estímulo luminoso producido por un estroboscopio a una determinada velocidad por segundo. El estímulo de luz se da a frecuencias variables, que van desde un 1 Hz por segundo hasta 30 Hz, en promedio. En general, el estímulo luminoso se da por 10 seg, seguido por 10 seg libres de reposo antes de pasarse a la siguiente frecuencia de luz.

La respuesta normal con la FE es la de que no ocurra algún cambio, o que la región occipital cambie la frecuencia del ritmo alfa, por la frecuencia del estímulo

luminoso que se está dando o por un supraarmónico o subarmónico de éste; a esta prueba se le denomina respuesta de arrastre (figura 34-15).

Con la FE pueden provocarse descargas epileptiformes sobre todo en epilepsias fotosensibles como la epilepsia mioclónica juvenil y las epilepsias mioclónicas progresivas (figura 34-16). Este tipo de respuesta asociada a la FE se denomina respuesta fotoparoxística.

PRIVACIÓN DE SUEÑO

El registro de sueño es importante en el EEG porque ejerce potente efecto activador en algunos casos. Puede ser diurno, espontáneo, inducido con hipnóticos, obtenido por privación de sueño o espontáneo de toda la noche. En niños pequeños es casi la única forma de obtener registros libres de, o con menos, artefactos e interpretables; en neonatos, es una forma de estimar la maduración electrocortical. El sueño activa descargas focales o generalizadas en el sustrato apropiado. Hay evidencia de baja resistencia a la difusión sináptica de potenciales epilep-



Figura 34-14. Descargas de punta onda lenta a 3 Hz durante la HV.



Figura 34-15. Respuestas de arrastre en la región occipital.



Figura 34-16. Respuesta fotoparoxística.

togénicos en las etapas de somnolencia y sueño ligero, en las que se presenta mayor activación electroencefalográfica. En estos casos, las descargas pueden extenderse a amplias áreas corticales, aun si provienen de estructuras profundas como las límbicas; esto debe considerarse cuando se interprete un registro de sueño. El sueño, como método de activación, tiene menos riesgos y es el más seguro (Dávila, 1994).

VARIANTES NORMALES O PATRONES PAROXÍSTICOS DE SIGNIFICACIÓN INCIERTA

Las variantes normales, también denominadas patrones paroxísticos de significancia incierta de origen desconocido, corresponden a registros electroencefalográficos normales que presentan una actividad rítmica. Esta última puede confundirse con facilidad con la actividad ictal o interictal, sin que estén asociados a anormalidad.

Las variantes más frecuentes son:

1. Actividad rítmica medio temporal (RMTD del inglés *Rhythmic Midtemporal Discharges*) /variante psicomotora.
2. *Wicket spikes*.

3. Actividad theta de la línea media.
4. Punta onda a 6 Hz.
5. Pequeñas puntas o BESTS.
6. Ritmo frontal de alertamiento.
7. Ondas positivas a 14 y 6 hz.
8. Hipersincronía paroxística hipnagógica.
9. Puntas occipitales y ondas agudas de personas ciegas.
10. Descarga electroencefalográfica rítmica subclínica del adulto o SREDA.

Algunas características que comparten varias de estas variantes normales son que se presentan durante la somnolencia y que la actividad está dentro de la frecuencia theta (4 a 7 Hz.).

ACTIVIDAD RÍTMICA MEDIO TEMPORAL (RMTD), "VARIANTE PSICOMOTORA" U ONDA THETA RÍTMICA-TEMPORAL

La expresión "patrón de variante psicomotora" la acuñó Gibbs por la naturaleza rítmica de un registro que se asemejaba a las descargas psicomotoras ictales del lóbulo temporal. Consiste en ondas o periodos seriados de ondas theta, de 4 a 7 Hz, con un aspecto en meseta o de mues-

ca superior, y que aparecen con una máxima expresión sobre las regiones temporal anterior y media, con alguna extensión a zonas parasagitales y que se observan durante la somnolencia. El patrón rítmico es la resultante de la combinación de dos o más frecuencias en las bandas alfa y theta; esta actividad puede ser bilateral o independiente en ambos hemisferios con predominio alterno. La actividad comienza y termina con aumento y decremento gradual en amplitud, con una tendencia monorrítmica; esto la diferencia de una crisis ictal epiléptica (figura 34-17). Predomina en adolescentes y adultos, con una incidencia de 0.5% en reposo durante la vigilia o en somnolencia.

PUNTAS POSITIVAS DE 14 Y 6 HZ POR SEGUNDO

Son ondas breves de puntas positivas que ocurren a unos 14 y/o 6 Hz, más evidentes en regiones posteriores de la cabeza, unilateral o bilateralmente; son más evidentes en montajes de referencia, durante la somnolencia y el sueño ligero. Se han encontrado en hasta un 58% de adolescentes asintomáticos. Es probable que se trate sólo de un patrón fisiológico de sueño ligero. Se compone de periodos rítmicos de ondas arciformes con elementos positivos puntiagudos alternantes y una onda roma redondeada negativa. Las ondas muestran una frecuencia de unos 14

y 6 Hz o 7 Hz, durante 0.5 a 1 segundo. La frecuencia a 14 Hz es más común en adultos y la de 6 Hz en niños (figura 34-18).

PATRÓN DE PUNTA-ONDA DE SEIS CICLOS POR SEGUNDO 6 HZ (PHANTOM SPIKE WAVE O 6 HZ SPIKE AND WAVE DISCHARGES)

También llamado "punta-onda fantasma de 6 Hz", por Gray Walter, es más raro que el de 14 y 6 Hz; se encuentra en 1 % de la población, con 2.8% de incidencia en jóvenes normales entre los 15 y 19 años de edad, y en 30% de voluntarios jóvenes sanos a quienes se les suministra difenilhidramina oral.

El patrón electroencefalográfico consiste en brotes de descargas difusas, pequeñas, de puntas-onda de 4 a 7 Hz, de menos de 1 seg de duración y, en raras ocasiones, hasta 2 segundos. Esta actividad suele ser bilateral y sincrónica, pero puede aparecer asimétrica (figura 34-19). Puede predominar en regiones anteriores (denominadas WHAM) o posteriores de la cabeza (denominadas FOLD), y desaparecen en las etapas más profundas del sueño, lo que ayuda a diferenciarlas de actividad anormal en especial cuando son de predominio anterior.

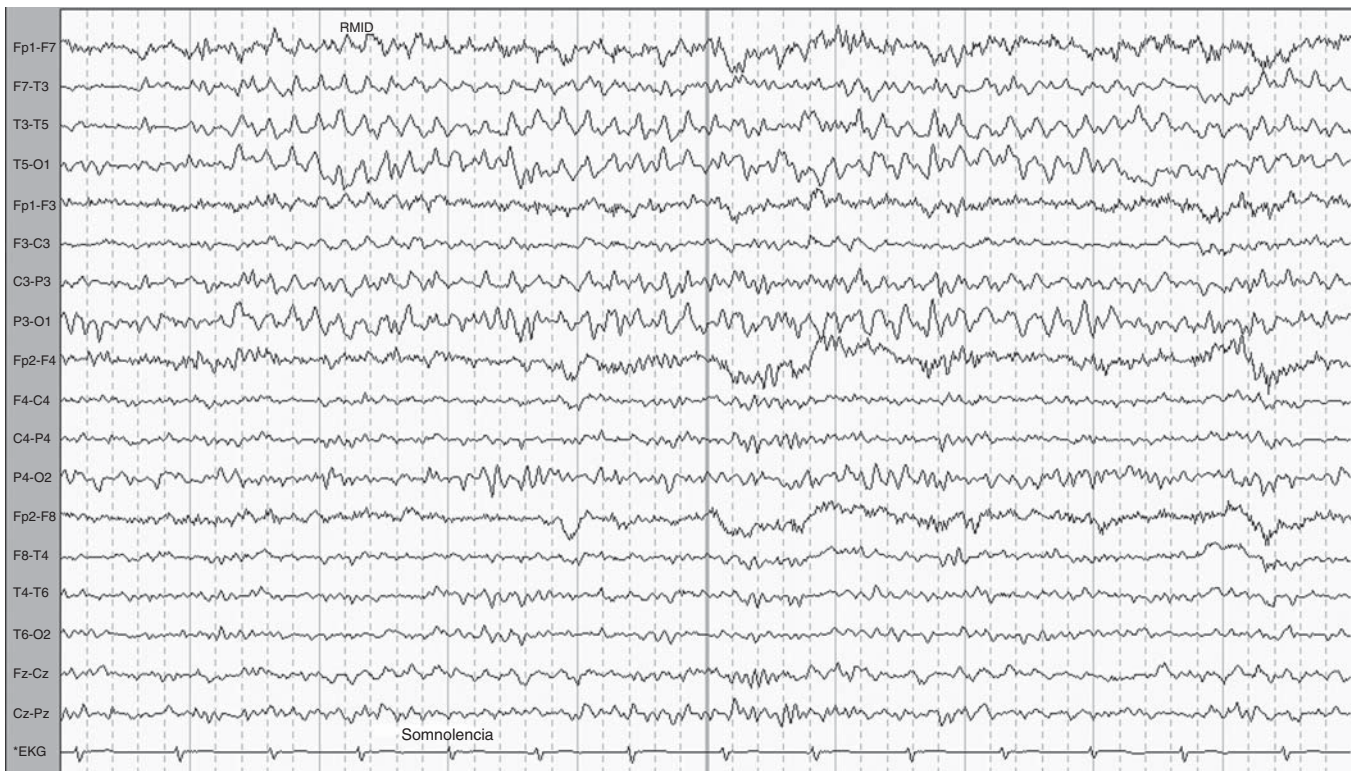


Figura 34-17. Actividad rítmica medio temporal (RMTD).

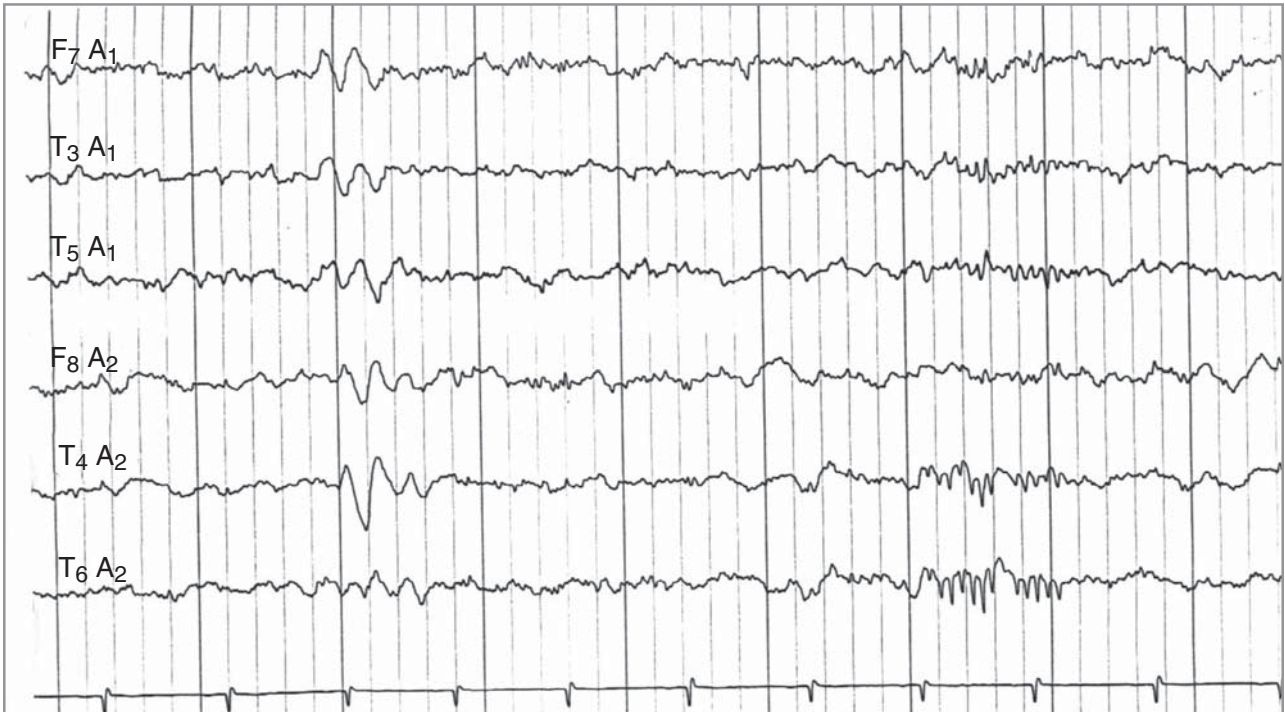


Figura 34-18. Ondas positivas a 16 Hz.

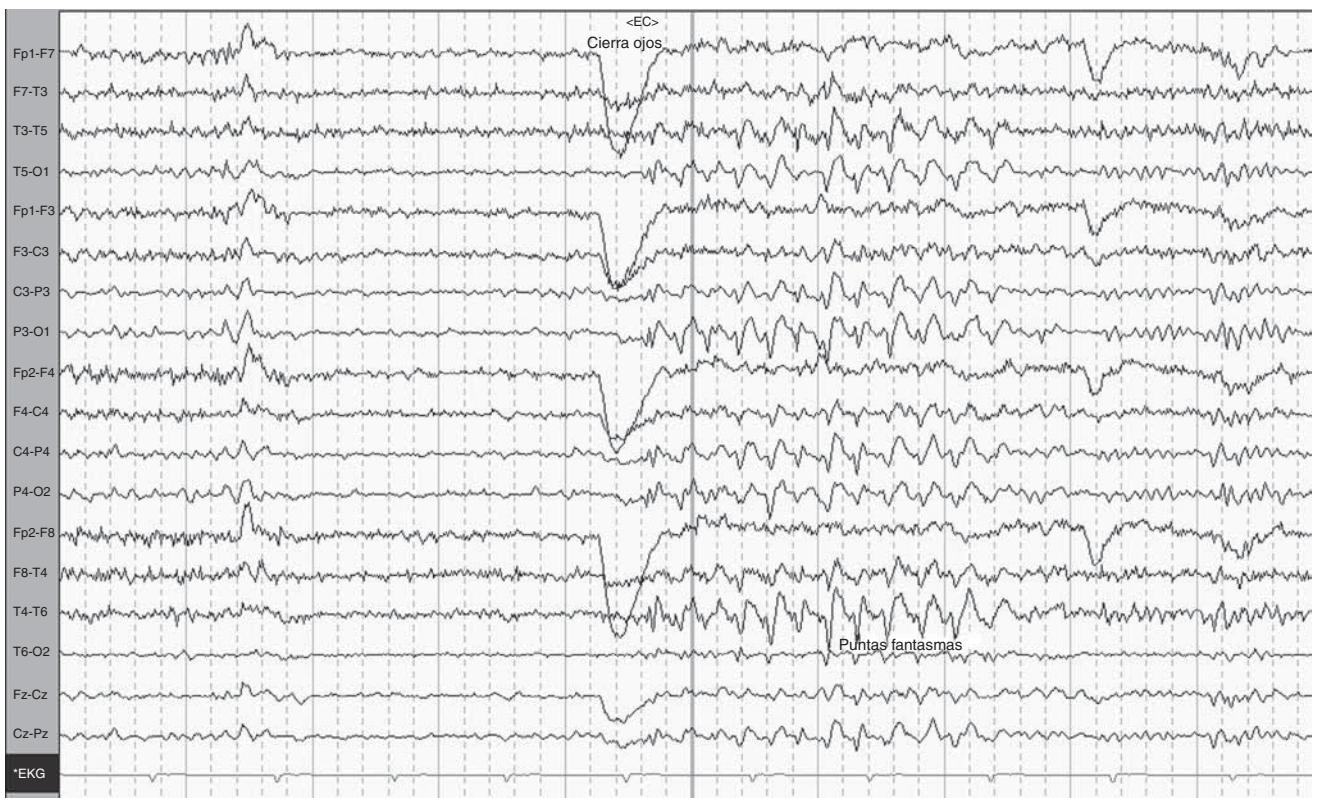


Figura 34-19. Puntas fantasmas región occipital.

PUNTAS PEQUEÑAS AGUDAS

También denominada actividad benigna fugaz epileptiforme del sueño o BETS (*benign epileptiform transients of sleep*) descritas por White y Pedley, son puntas de baja amplitud (menos de 50 μV) y de corta duración, menos de 50 ms. Ocurren en adultos durante la somnolencia y el sueño ligero; en 8% de sujetos sanos de entre 40 y 49 años de edad, según Gibbs; en 24 a 26% de individuos asintomáticos y en 20 a 26% de epilépticos, según White y Lebel. Su característica es la de una punta, con o sin onda sucesiva relacionada, que no altera la actividad eléctrica del entorno ni está acompañada de ondas lentas rítmicas, como las ondas agudas temporales. Se localiza en las regiones temporales en forma bilateral y sincrónica o de modo independiente (figura 34-20).

Puntas arciformes (*wicket spikes*)

Son trenes o racimos intermitentes de ondas puntiagudas arciformes monofásicas sin ondas lentas relacionadas ni distorsión del entorno rítmico de base. Aparecen en la región medio temporal en forma bilateral o independiente durante la somnolencia y el sueño ligero. Se manifiestan con mayor facilidad cuando decaen los ritmos de vigilia de base. Su frecuencia es de 6 a 11 Hz y su amplitud de 60 a 200 μV ; predominan en adultos mayores de 30 años de edad con una incidencia de 0.9% (figura 34-21).

Descarga rítmica theta subclínica de los adultos (SREDA)

Este patrón que es muy infrecuente, se caracteriza por actividad theta rítmica de contornos agudos de 5 a 7 Hz,

con distribución extensa y máxima amplitud en regiones parietales y temporales posteriores; por lo común es bilateral, pero puede ser asimétrica o focal. La descarga suele ser prolongada, de 20 segundos a varios minutos (40 a 80 seg, en promedio). Pese a su aspecto, no coincide con crisis clínicas, ni es clínicamente significativa; ocurre en sujetos mayores de 50 años de edad, durante el reposo o la somnolencia, apareciendo por lo general luego de la HV y pudiendo repetirse varias veces en un mismo trazado.

Ritmo frontal de alertamiento (*frontal arousal response*)

Ocurre en niños durante el despertar, consta de ondas de 7 a 14 Hz, predominantes en las regiones frontales, en brotes de hasta 20 seg, que presentan máximos en F3 y F4; puede haber frecuencias armónicas de 7 a 20 Hz con muescas y un aspecto de patrón de descargas rítmicas. Desaparece con el despertar completo.

Hipersincronía hipnagógica

Es un patrón paroxístico de gran voltaje, de aspecto sobresaliente, que cambia el panorama electroencefalográfico y que ocurre en niños de 4 meses a 11 años de edad, con mayor prominencia entre los dos y los cinco años. Consiste en ondas lentas sinusoidales de 2 a 5 Hz y de 100 a 350 mV, predominantes en regiones frontales, centrales y parietales, intermitentes y que pueden ser confundidas con patrones epilépticos, si se combinan con ondas más rápidas presentes en la actividad de fondo normal (Westmoreland, 1982) (figura 34-22).



Figura 34-20. BETS temporales derechas.

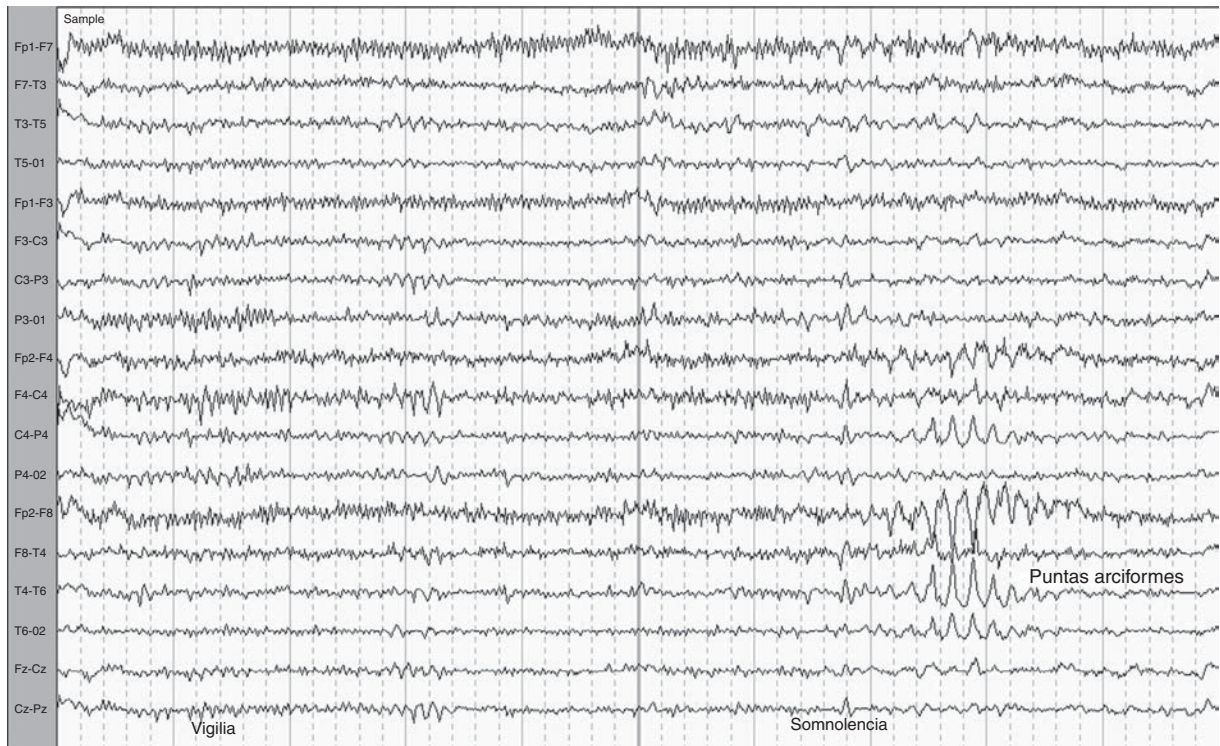


Figura 34-21. Puntas arciformes temporales derechas.

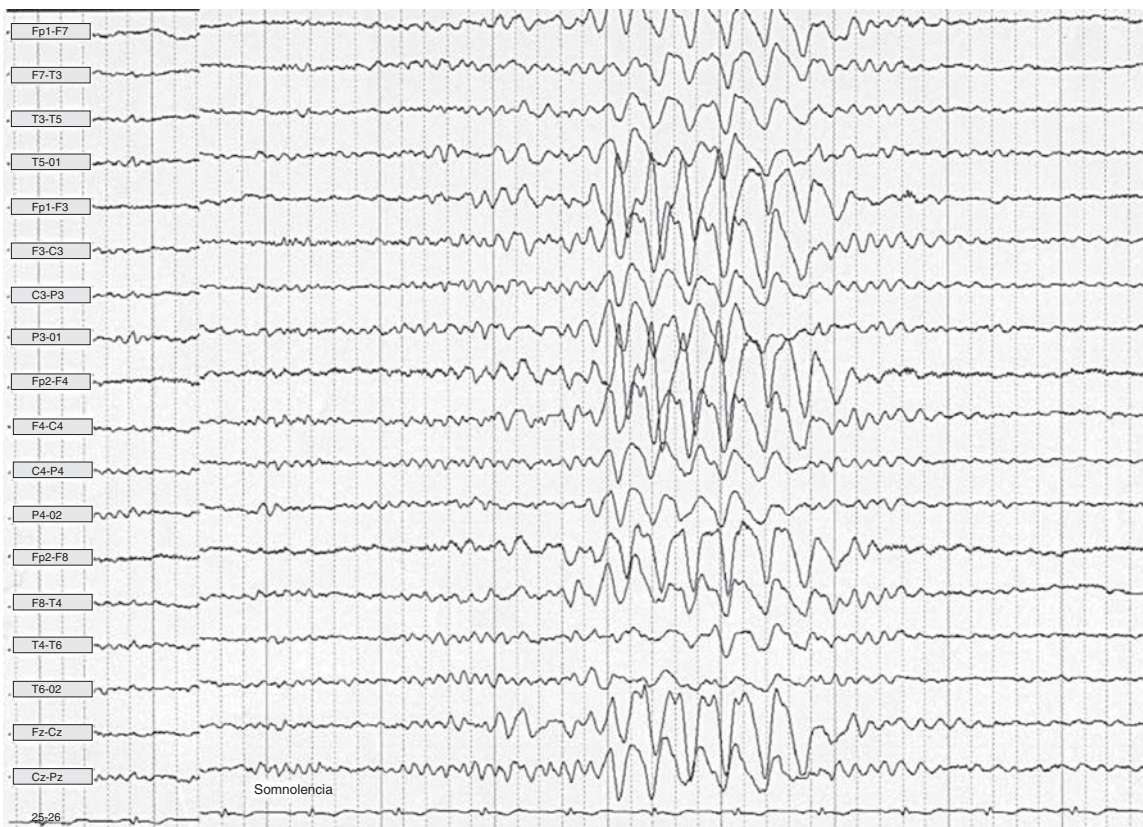


Figura 34-22. Hipersincronía hipnagógica.

ARTEFACTOS

La reducida dimensión de las señales corticales del EEG requiere de una muy poderosa amplificación que, a su vez, aumenta la posibilidad de registro de otras señales extrañas a su propósito principal, que pueden ser de mayor voltaje y normalmente indeseables. Esto hace necesario su identificación o eliminación persistente para lograr un registro de aceptable calidad. Las señales extrañas pueden ser biológicas, instrumentales o de otros orígenes, denominándose artefactos. Estos últimos pueden enmascarar los registros de las actividades corticales y, por ende, alterar los resultados gráficos o aparentes, u obstaculizar su interpretación visual o automática. En general siempre que se observe cualquier tipo de actividad que comprometa un solo electrodo o varios y que no tengan continuidad anatómica, debe sospecharse un artefacto (Mayor, 2004) (cuadro 34-8).

EEG ANORMAL

El registro electroencefalográfico anormal implica alteración de los patrones normales esperados para la edad del paciente y el estado en el cual se encuentra, ya sea vigilia o sueño. La anomalía observada con frecuencia consiste en actividad lenta (theta o delta), focal o difusa, patrones periódicos o actividad epileptiforme (focal o generalizada).

ACTIVIDAD LENTA

Las actividades theta y delta patológicas del EEG humano no han encontrado clara correspondencia en una escala unitaria en estudios experimentales realizados en animales, pero se han documentado algunos hallazgos cuando se registran ondas lentas provocadas por hipoxia, hipoglucemia o anestesia profunda.

El origen de la desaparición de los husos rítmicos y la aparición de ondas lentas corticales en casos patológicos se ha atribuido, al menos en parte, a una disyunción de los marcapasos talámicos. Se ha demostrado que cuando las tasas de amonemia están altas, pueden desa-

parecer los PIS; esto llevaría a pensar que el trastorno de los mecanismos inhibitorios tendría como consecuencia que las estructuras talámicas fueran incapaces de oscilar entre fenómenos de excitación y de inhibición sincronizadas, como pareciera ser una condición necesaria para que aparezca la actividad rítmica del EEG.

La actividad lenta anormal implica presencia de actividad theta o delta, que puede aparecer en forma difusa o focal. La actividad lenta generalizada indica un trastorno cerebral difuso, como puede ocurrir en las encefalopatías de cualquier origen y en un estado posictal. Por lo general, a medida que la actividad es abundante, más lenta (delta) y menos reactiva, mayor es la alteración de la conciencia. En caso de una encefalopatía leve, donde predomina actividad theta que es máxima occipital y reactiva, la alteración de la conciencia es menor, observándose al paciente confuso o con tendencia a la somnolencia pero alerta (figura 34-28).

En casos de daño cerebral grave o por efecto de sedantes, la actividad lenta se localiza más anterior, es poco o nada reactiva, pudiéndose acompañar de atenuación del trazado, como ocurre en el theta o delta coma. Algunas veces, la actividad no es lenta, si no la frecuencia alfa (8 a 13 Hz) denominándose patrón de alfa coma (figura 34-29).

ACTIVIDAD DELTA RÍTMICA INTERMITENTE (IRDA)

Consiste en ondas rítmicas sinusoidales o en diente de sierra con fases ascendentes más rápidas que las descendentes, de unos 2.5 Hz, persistentes en forma y frecuencia, y que aparecen en forma intermitente en las áreas frontal (FIRDA) u occipital (OIRDA); son notoriamente reactivas, ya que aumentan con el cierre ocular y la hiperventilación y se atenúan con estímulos como apertura ocular y actividad mental; pueden aumentar con la somnolencia, desaparecer durante niveles profundos de sueño y reaparecer durante el sueño MOR o "paradójico". La FIRDA es más común en adultos y la OIRDA en niños, estando asociadas con mayor frecuencia a una encefalopatía de origen metabólico (Sharbrough, 1987). Las OIRDA también se presentan en pacientes con ausencias, además de las descargas típicas de punta onda lenta a 3 Hz.

ACTIVIDAD LENTA FOCAL

La actividad lenta focal puede ser actividad theta, delta o una mezcla de las dos y estar localizada en un hemisferio o en ambos, de manera independiente o sincrónica.

Con la actividad theta, en especial de localización en la región temporal, que se presenta en la somnolencia, es importante hacer un diagnóstico diferencial con una variante normal (RMTD). La presencia de actividad delta se asocia más a una lesión en particular, cuando ésta tiene morfología cambiante (delta polimorfa) y no es reactiva a los estímulos como la apertura o cierre de los ojos.

Cuadro 34-8. Artefactos más comunes

Fisiológicos:

- Movimiento ocular, parpadeo: afecta más en los electrodos Fp1 y Fp2. Con menor amplitud en Fz, F7 y F8 (figura 34-23)
- ECG (figura 34-24): este artefacto es más común en los montajes referenciales oreja (A1 y A2)
- Deglución y movimiento de la lengua (figura 34-25)
- Músculo: se observa con mucha frecuencia en los electrodos frontales y temporales
- Defecto óseo (*breach rhythm*)
- Sudor (figura 34-26)

No fisiológicos: Ruido, electrodo suelto o en mal estado (figura 34-27)

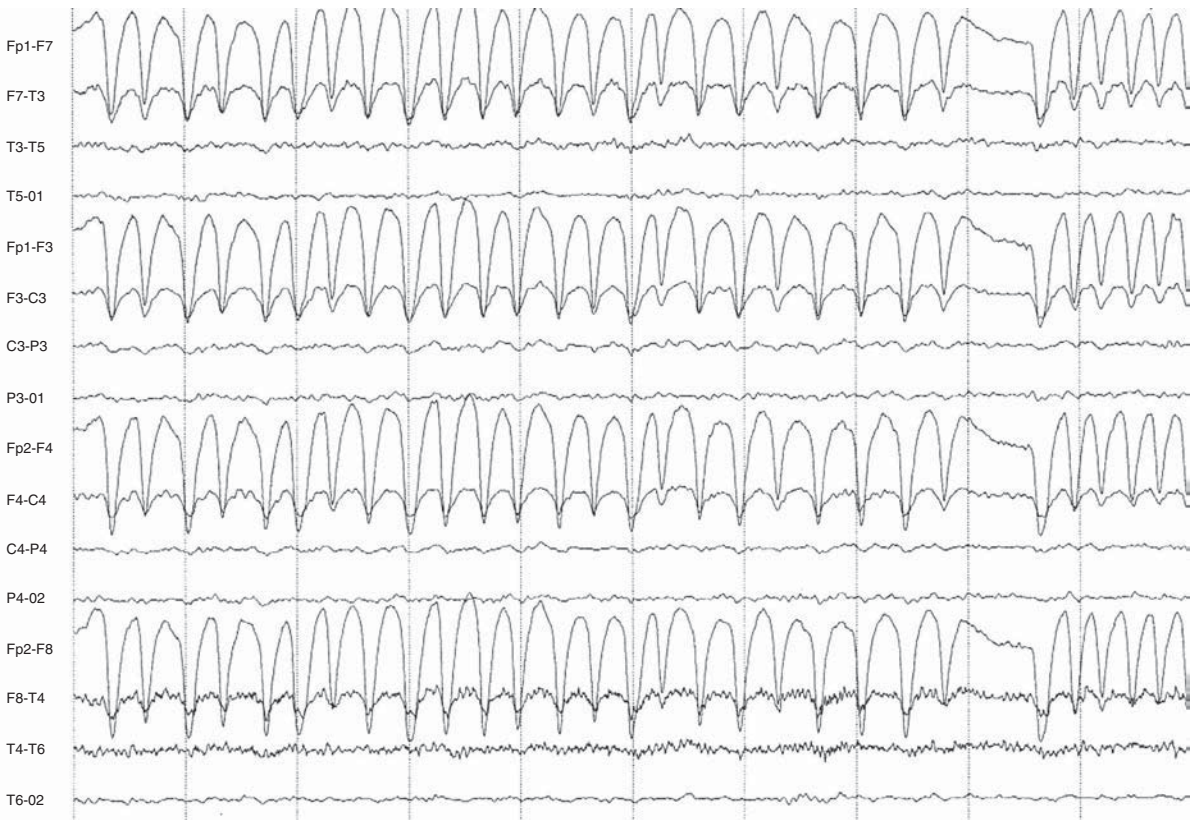


Figura 34-23. Artefacto por parpadeo.



Figura 34-24. Artefacto ECG.



Figura 34-25. Artefacto por movimiento de la lengua.

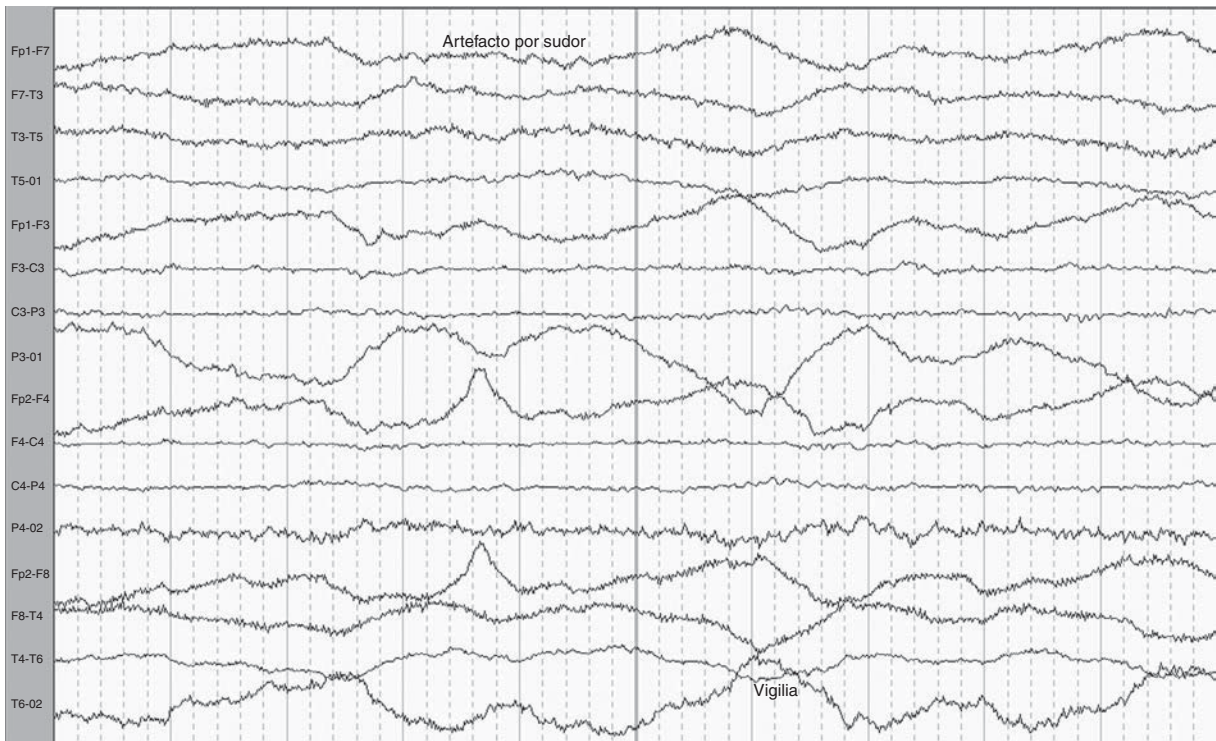


Figura 34-26. Artefacto por sudor.

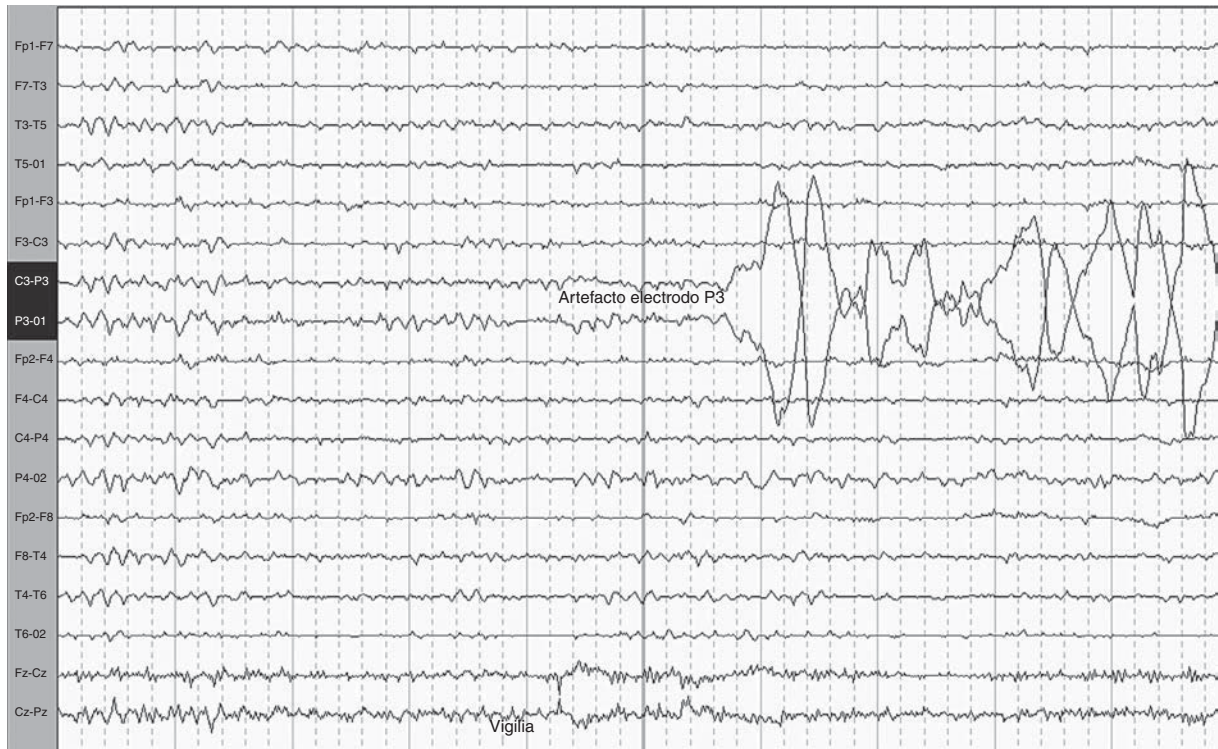


Figura 34-27. Artefacto por electrodo P3 suelto.



Figura 34-28. Actividad theta difusa de predominio occipital.

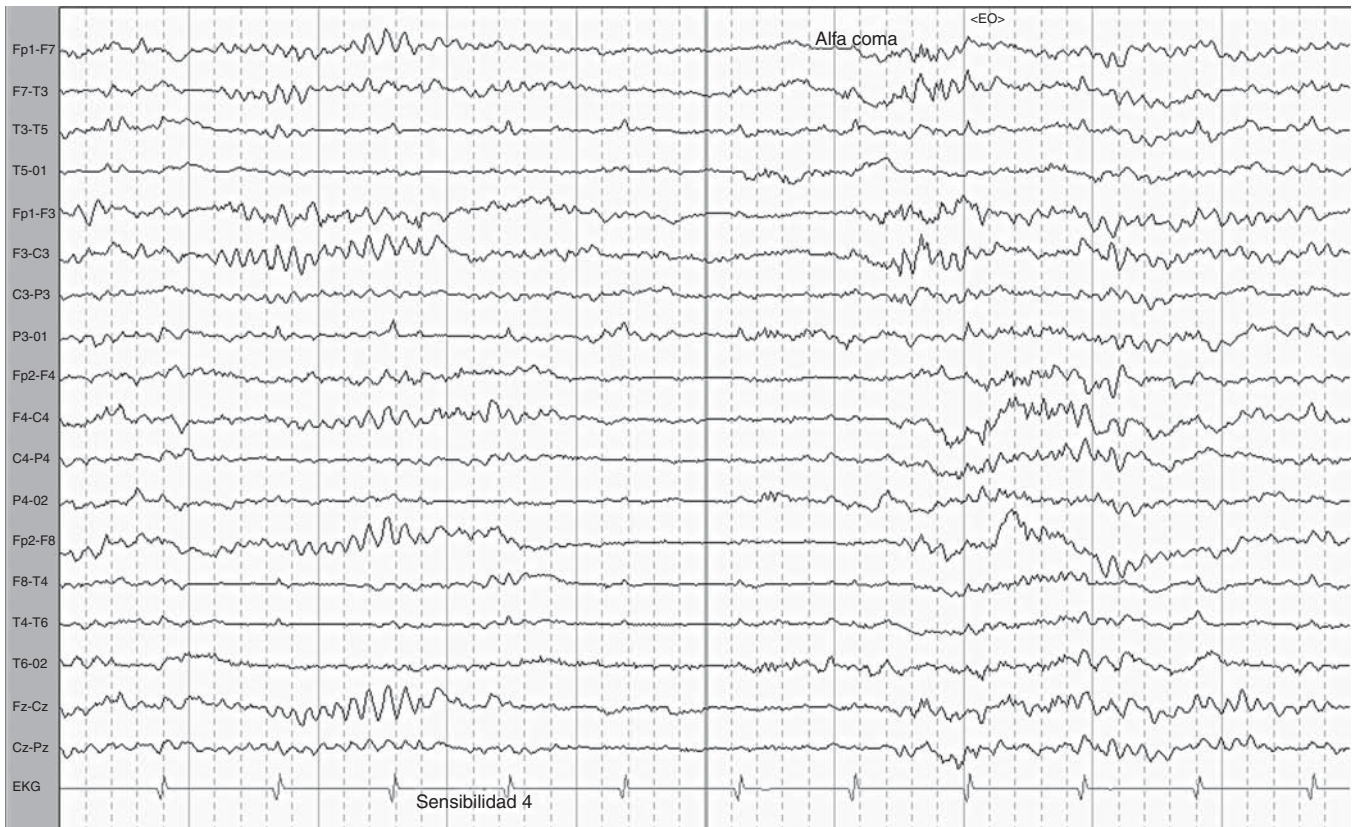


Figura 34-29. Alfa coma.

En el caso de tumores, las masas tumorales en sí mismas no generan ondas electroencefalográficas, pero el tejido cerebral afectado directa e indirectamente por aquéllas produce anomalías eléctricas en la corteza y en el cráneo. Los signos más confiables para localizar lesiones destructivas, son la actividad delta polimorfa (ADP) y la depresión o ausencia focal de la actividad de fondo en vecindades de la lentitud focal (Goldensohn, 1979), pero su especificidad y su sensibilidad no son muy altas.

ACTIVIDAD DELTA POLIMORFA (ADP) CONTINUA

La ADP consiste en ondas delta de 0.5 a 2.5 Hz, arrítmicas, de forma irregular y de amplitud alta, que presentan poca o ninguna reactividad con los estímulos visuales y pocos cambios o ninguno con el sueño. Si, además de la ADP, hay depresión local de ritmos rápidos en la región temporal, la probabilidad de que la lesión sea focal es alta (Goldensohn, 1979).

DEPRESIÓN O AUSENCIA LOCAL DE ACTIVIDAD RÍTMICA DE FONDO

Es común el hallazgo de depresión incompleta de la actividad rítmica de fondo en zonas corticales destruidas,

debido a la inactividad eléctrica producida por tumores o por necrosis. Esta última suele ser muy extensa en los casos de silencio local total. Cuando hay depresión local de ritmos alfa, beta frontal, ritmos centrales o de los husos de sueño junto con ADP, aun si ésta no muestra máximo voltaje allí, se pueden localizar áreas de lesiones destructivas, con alto grado de confiabilidad. Esta combinación de hallazgos se denominó "delta polimorfo plano" por Arfel y Fischgold (Goldensohn, 1979).

DESCARGAS EPILEPTIFORMES -FOCALES O BILATERALES-

Los tumores hemisféricos generan puntas y ondas agudas focales en 20 a 30% de los casos, con mayor incidencia que en lesiones vasculares subagudas o crónicas. La asociación de puntas y ondas agudas muestra correlación positiva con tendencia a presentar convulsiones. Los PLED (del inglés, *Periodic Lateralizing Epileptiform Discharges*) o descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, aparecen por lo común durante las dos primeras semanas después de una lesión vascular aguda. En ocasiones, aparecen en tumores cerebrales y son un elemento diagnóstico temprano e importante en casos de sospecha de encefalitis herpética.

PATRONES PERIÓDICOS O SEUDOPERIÓDICOS

Algunos electroencefalogramas anormales presentan descargas epileptiformes generalizadas o focales que tienden a aparecer en forma periódica cada 1 a 3 seg, en promedio, a lo largo de todo el estudio, sobre un fondo anormal. Dentro de las entidades asociadas con un patrónseudoperiódico generalizado están la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, la panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA), la encefalopatía hipóxica y efecto por sedantes o anestesia, entre otros (figura 34-30). Dentro de los patronesseudoperiódicos se incluyen también las ondas trifásicas que están más asociadas a encefalopatía de cualquier causa (figura 34-31).

PATRONES PERIÓDICOS LATERALIZADOS O FOCALES (PLED)

Los PLED, como se mencionó antes, consisten en actividad periódica lateralizada a lo largo de todo el EEG, pudiendo aparecer unilateral o bilateralmente (BiPLED). Se asocian a crisis focales usualmente de difícil control en un 70 a 80% de los casos. La causa más frecuente de PLED (30 a 40%) es la enfermedad cerebrovascular aguda o subaguda (figura 34-32). Es seguido por otras entidades como encefalitis, tumores primarios o metástasis, proce-

so infeccioso localizado como abscesos cerebrales, cisticercosis, toxoplasmosis, etc. Rara vez, los PLED ocurren durante un trastorno metabólico como la hipoglucemia.

EPILEPSIA

El EEG tiene una importancia fundamental para la confirmación diagnóstica, control de la evolución y clasificación del tipo de epilepsia que se sospeche en una persona. Es un estudio valioso, seguro, que se puede repetir en condiciones diversas para obtener información útil en estados interictales y, en ocasiones, durante crisis epilépticas. Los objetivos del EEG en la epilepsia son la documentación de descargas epileptiformes, su localización y distribución topográfica, frecuencia de descargas anormales, el tipo de descargas y la evaluación de la actividad interictal de fondo; en algunos casos, como en las ausencias, para identificar el efecto de los drogas anticonvulsivos sobre las descargas epileptiformes. El EEG también permite el seguimiento y evolución de uno o varios focos epilépticos o descargas generalizadas que incidan sobre el estado de conciencia. Por último, es útil en la vigilancia (monitoreo) de la evolución eléctrica de un estado de mal epiléptico, convulsivo o no, y de la terapéutica aplicada. Todo lo anterior sirve para fines taxonómicos, nosológicos y estadísticos.



Figura 34-30. Patrón pseudoperiódico secundario a hipoxia.



Figura 34-31. Ondas trifásicas en un paciente con encefalopatía hepática.



Figura 34-32. PLED.

Si se tiene la ocasión de registrar el EEG durante una crisis, eléctrica o electroclínica, sólo entonces se podría hacer la verdadera confirmación de epilepsia. Cinco criterios distinguen las actividades pasajeras epileptiformes de las no epileptiformes; las actividades verdaderamente epileptiformes se caracterizan por una morfología asimétrica de la onda, configuración bifásica o trifásica, diferente duración de la onda en relación con las que componen la actividad de fondo (entorno), tendencia a ser seguida por una onda lenta y a surgir de una actividad de fondo irregular, lenta. Ninguno de estos criterios es individualmente patognomónico de la actividad epileptiforme pasajera verdadera.

ACTIVIDADES PAROXÍSTICAS INTERICTALES

Los registros extracelulares en focos epileptógenos experimentales han mostrado que las descargas focales interictales se asocian con brotes de potenciales de acción. Los registros intracelulares han mostrado que esos brotes son el producto de lentas despolarizaciones de gran amplitud, llamadas despolarizaciones paroxísticas (PDS, del inglés *Paroxysmal Depolarization Shifts*). Estas PDS se manifiestan como una onda lenta paroxística por una despolarización masiva que produce una descarga de potenciales de acción de alta frecuencia, de hasta 500 Hz.

Esta descarga sería la respuesta neuronal a una activación sináptica excitadora sincrónica e intensa, pero si la despolarización es demasiado fuerte, puede conducir a un bloqueo de la descarga de potenciales de acción. En casos de PDS, la descarga celular está en estrecha conexión con los potenciales obtenidos en el EEG de superficie; el punto máximo de la excitación coincide o sigue muy de cerca al componente positivo o punta del EEG, mientras que el componente negativo que la sucede coincide, en general, con un silencio posexcitatorio o PPSI. Estos PPSI suelen ser más amplios y duraderos que los encontrados en una corteza sana.

Aceptando que esas PDS correspondan a PPSE (potenciales postsinápticos excitatorios) gigantes, se supone que, en su origen, en el foco epileptógeno haya una disyunción sináptica o un mecanismo que genera la intensa sincronización sináptica. También es probable que a ello se sume un trastorno en los mecanismos de inhibición, existiendo unos PPSI (potenciales postsinápticos inhibitorios) con eficiencia disminuida.

Hay una serie de mecanismos de control cortical destinados a limitar la frecuencia de aparición de descargas intercríticas, como las PDS, y a impedir su transformación en descargas ictales y su propagación a otras áreas. Estos fenómenos inhibitorios están en el foco epileptógeno, en la región circundante, y en las regiones contralaterales homotípicas. Es posible que, además, se añadan mecanismos no sinápticos de control, como los que se piensa existen en la glía. Se ha confirmado que ciertos cambios en la concentración de iones de potasio K en las células gliales podría, según su intensidad, activar un foco epileptógeno, favorecer la liberación de un

transmisor, desencadenar una crisis y, a la inversa, tal vez bloquear la transmisión en los axones corticales. La duración de las puntas suele ser de 80 ms o menor, mientras que la duración de las ondas agudas es 80 a 200 ms. Dado que la presencia de ondas agudas o puntas y ondas lentas puede ocurrir en pacientes no epilépticos, su interpretación debe ser muy cuidadosa. Las puntas del paciente epiléptico son por lo regular asimétricas y van seguidas de una onda lenta, aparecen y desaparecen en forma abrupta y se diferencian claramente de la actividad de fondo. Las descargas epileptiformes son ondas agudas o puntas que aparecen en forma aislada o unidas a una onda lenta (figura 34-33).

La actividad clásicamente epileptiforme es la punta o la onda aguda acompañada de una onda lenta (figura 34-33).

Patrones electroencefalográficos epileptiformes. Los tipos principales son: punta-onda de 3 Hz, punta lenta-onda, descargas atípicas punta-onda, actividad rápida rítmica paroxística, hirsarritmia, complejos de polipuntas-ondas lentas y sincronía bilateral secundaria.

Descargas de punta-onda de 3 Hz. Se componen de brotes repetidos, generalizados, bisincrónicos y simétricos de "complejos" de punta-onda lenta, con una frecuencia de 3 complejos/segundo (figura 34-34). Las descargas presentan una mayor amplitud en regiones anteriores y frontales. Puede haber una leve variedad en la descarga típica, que es de 3 Hz, pudiendo ser de mayor frecuencia al comienzo del brote, 4 Hz y más lenta, 2.5 Hz, al final.

Durante los ataques de ausencias, el EEG muestra las mismas descargas de punta-onda regulares de 3 Hz, con mayor duración en el tiempo (usualmente más de 5 seg). Algunas crisis muestran complejos punta-onda regulares de 4 Hz, puntas-onda irregulares de 2 a 4 Hz y ondas lentas amplias de 3 Hz, sin puntas. El trazado interictal es, comúnmente, normal en reposo. Se pueden observar trazados con ondas delta rítmicas bisincrónicas occipitales (OIRDA).

Las descargas de punta-onda de 3 Hz aparecen, con frecuencia, en trenes seriados. Si los brotes duran más de 3 o 4 seg, puede haber manifestaciones clínicas concomitantes como alteración de la conciencia, visión fija vacía, petrificación motora o aspecto de perplejidad, o movimientos automáticos o clónicos relacionados con brotes (Westmoreland, 1985). Los brotes de las crisis de ausencias típicas pueden tener una duración corriente de unos 10 seg, generalmente menos de 30 seg y rara vez más de 45 segundos. Tanto el comienzo del brote como su terminación son iguales a las manifestaciones clínicas: abruptos, paroxísticos, quedando luego todo en completa normalidad. El patrón descrito es el relacionado por lo común con las ausencias epilépticas típicas, y se encuentra más en niños y jóvenes de entre 3 y 20 años de edad.

El patrón electroencefalográfico y estas crisis clínicas tienden a desaparecer más tarde, después de la adolescencia. Catorce por ciento de los niños con crisis generalizadas de ausencia presenta también crisis convulsivas generalizadas desde el comienzo de su trastorno. De aquellos con sólo ausencias desde el comienzo, 32% tiene después, convulsiones en el curso de su vida. La hiper-

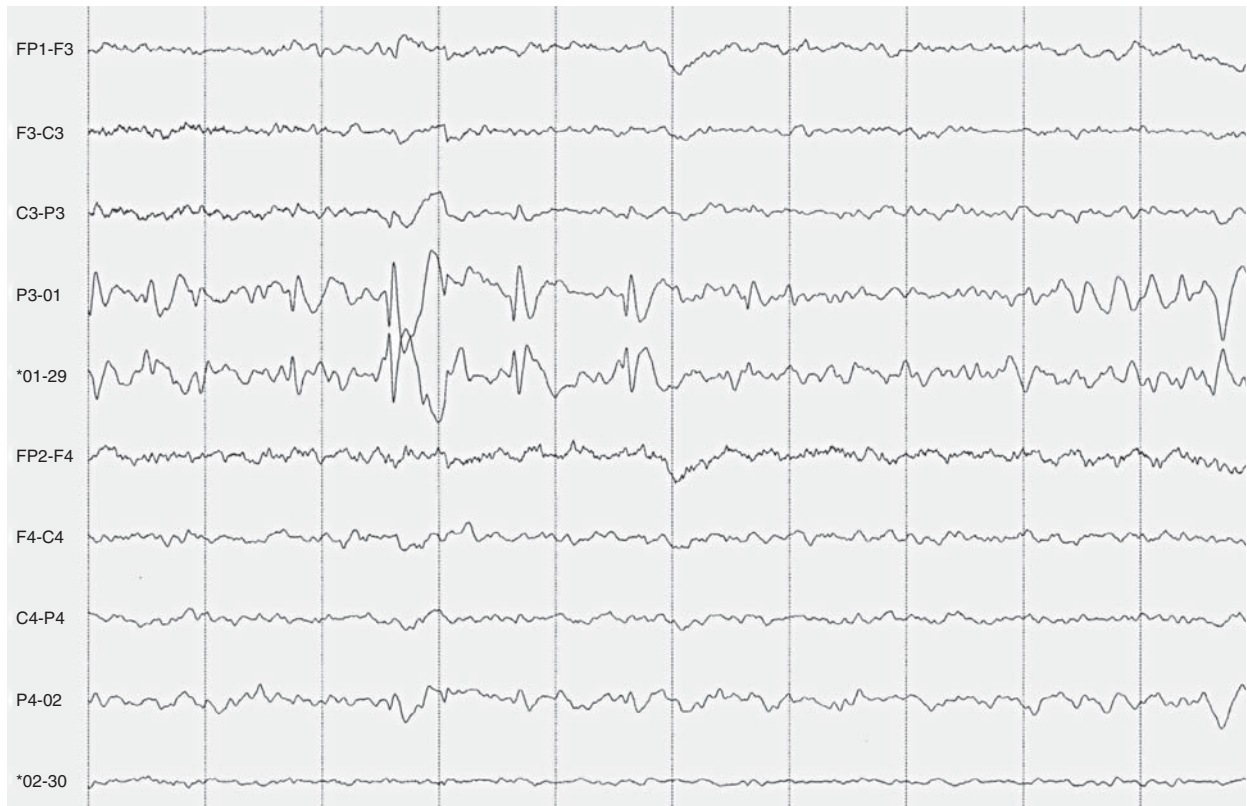


Figura 34-33. Descargas de puntas en O1.



Figura 34-34. Descargas de punta onda lenta a 3 Hz.

ventilación y la hipoglucemia son potentes activadores del patrón punta-onda de 3 Hz. En cambio, la apertura ocular o el alertamiento del paciente pueden atenuarlo. Durante el sueño, el aspecto morfológico de las descargas punta-onda se altera, apareciendo éstas en forma fragmentada, como punta-onda atípica o brotes de polipunta-onda.

Punta onda-lenta (complejos generalizados de onda aguda-onda lenta). Se trata de descargas bilaterales o generalizadas de punta-onda, con una frecuencia de 1.5 a 2.5 Hz, en las cuales el componente más rápido coincide en duración con la de una onda aguda, 70 a 200 milisegundos (ms), y el lento, 300 a 500 ms, con la de una onda lenta (figura 34-35). También se han denominado "variante de pequeño mal" y se han observado en los cuadros de crisis de ausencia atípica, cuya diferencia principal con el cuadro de ausencia típica es el comienzo ictal gradual, al igual que su finalización. Su aparición es bisincrónica y difusa, pero puede haber asimetrías con un énfasis focal, lateral o variable, cambiante. Las descargas punta-onda pueden aparecer aisladas o en trenes seriados de 10 a 15 seg o más. Pese a que las descargas son duraderas, con frecuencia no hay vínculo con fenómenos motores u otro acompañamiento clínico. La actividad de fondo de reposo interictal es por lo común anormal, con anomalías generalizadas o de ondas lentas focales, asimetrías de la actividad de fondo, o diversos

tipos de anomalías epileptiformes generalizadas o parciales, focales (Mayor, 2004). Las descargas de punta onda-lenta, en general, no parecen ser influidas por la hipoglucemia, la estimulación luminosa o la hiperventilación, pero sí las fluctuaciones del estado de conciencia, en particular la somnolencia y, sobre todo, el sueño, activan vivamente el EEG. Durante el sueño, el EEG a menudo muestra puntas generalizadas y descargas de múltiples puntas y ondas o brotes de actividad rápida generalizada paroxística. La edad máxima en que más aparece el patrón punta lenta-onda está entre uno y seis años, pero puede persistir durante la adolescencia o, de manera más rara, hasta la vida adulta. El patrón suele estar relacionado con una encefalopatía difusa u otro trastorno orgánico grave, y muchos de los sujetos, cuyo EEG lo muestra, presentan epilepsia desde los primeros dos o tres años de vida. Las formas clínicas son diversas; además, una considerable cantidad de pacientes presenta retardo intelectual y disfunción motriz. La tríada de trastorno convulsivo grave, retardo mental y patrón electroencefalográfico punta lenta-onda se ha denominado síndrome de Lennox-Gastaut. El pronóstico por lo general es adverso (Daly, 1979).

Punta y onda generalizada irregular o atípica. Son descargas sin la repetición rítmica regular o estereotipada de la forma "clásica", y antes descrita como punta-onda de 3 Hz. Los complejos aparecen en forma irregular, con

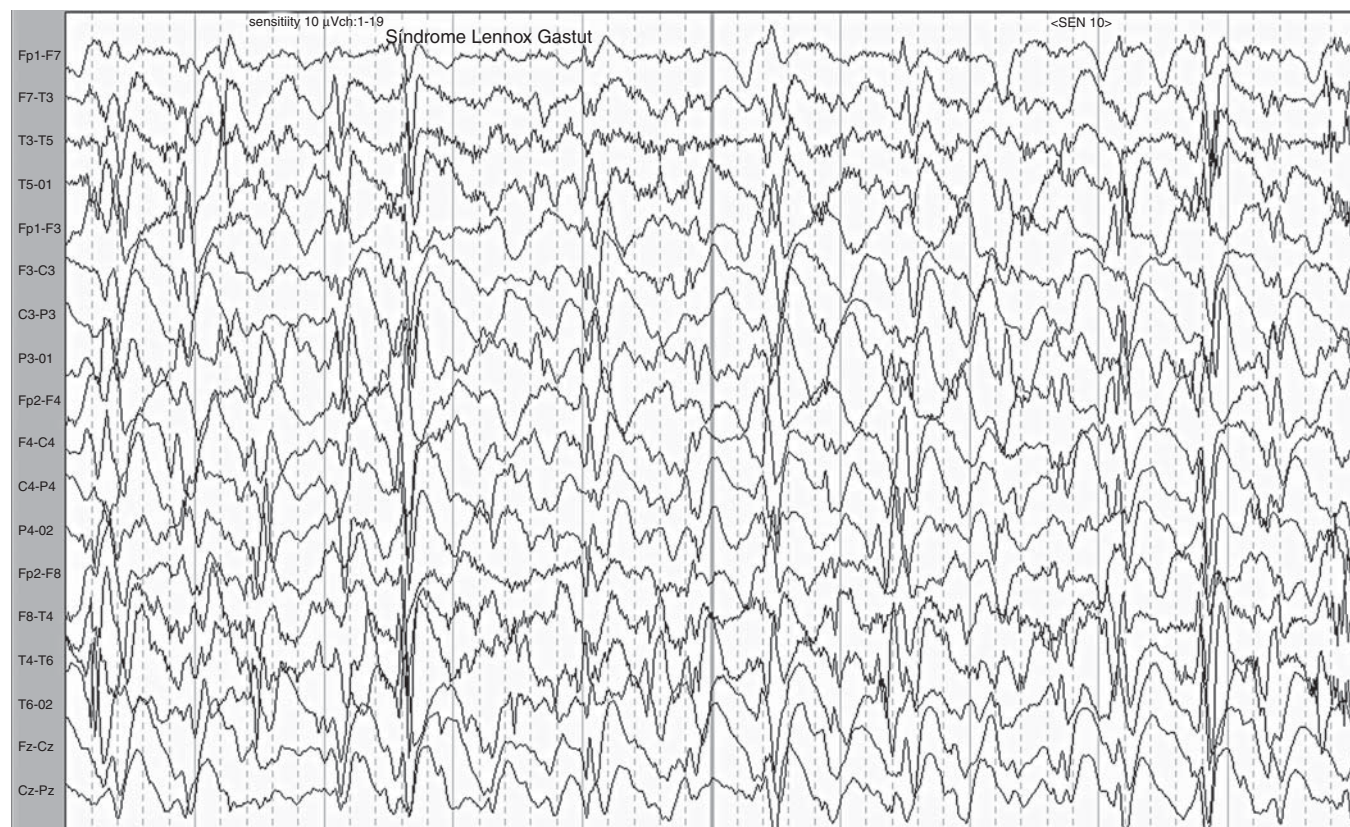


Figura 34-35. Descarga generalizada de punta onda lenta a 2 Hz en un paciente con síndrome de Lennox Gastaut.

frecuencias variables entre 2.5 y 5 Hz, y pueden estar entremezclados con componentes de puntas múltiples (polipuntas). Este tipo de EEG se observa en la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia tónico clónica del despertar (figura 34-36). Su forma de expresión es variable y puede tener una aparición asimétrica entre áreas homólogas o, de manera más localizada, como una expresión frustrada de descargas generalizadas. Es común que los brotes sean breves, de 1 a 3 seg de duración. Tienen a ser refractarios a la hiperventilación forzada, pero el sueño sí las activa. La actividad interictal de reposo puede ser normal o anormal, dependiendo de la causa base del trastorno y suele ser normal en sujetos con un trastorno convulsivo primario, mientras que puede haber anomalías de ondas lentas en sujetos con trastorno neurológico subyacente. Se pueden encontrar estos complejos punta-onda en personas de cualquier edad y se registran de manera corriente como una anomalía interictal en varios tipos de convulsiones generalizadas o como acompañamiento de sacudidas mioclónicas (Niedermeyer y Lopes Da Silva, 1982). En las convulsiones mioclónicas, según Sato y Rose (1986), durante las sacudidas y el registro interictal, el EEG puede no mostrar nada, o mos-

trar un "aplanamiento" súbito, o puntas múltiples u ondas agudas polifásicas, o puntas-ondas o polipuntas-ondas.

Hipsarritmia. El término designa un patrón desorganizado, arrítmico y de alto voltaje, consistente en una mezcla caótica de descargas de punta-onda aguda y ondas lentas arrítmicas, continuas, multifocales y de gran amplitud. Se encuentra en lactantes de cuatro meses a cuatro años de edad y es parte de la tríada electroclínica que define el síndrome de espasmos en flexión, o de espasmos infantiles, o síndrome de West. E y E. Gibbs (1952), quienes acuñaron el término, lo describieron como "ondas lentas y puntas de alto voltaje al azar". Estas puntas varían de un momento a otro, tanto en duración como en localización. A veces parecen focales, y segundos más tarde parecen originarse en focos múltiples. En ocasiones, la descarga de puntas se vuelve generalizada, pero nunca aparece como un patrón rítmicamente repetido y muy organizado que pudiera ser confundido con una descarga del tipo de la variante del pequeño mal. La anomalía es casi continua.

El EEG de las crisis clínicas se compone de una descarga inicial punta-onda aguda de gran voltaje, seguida por un decremento abrupto o inhibición del EEG que

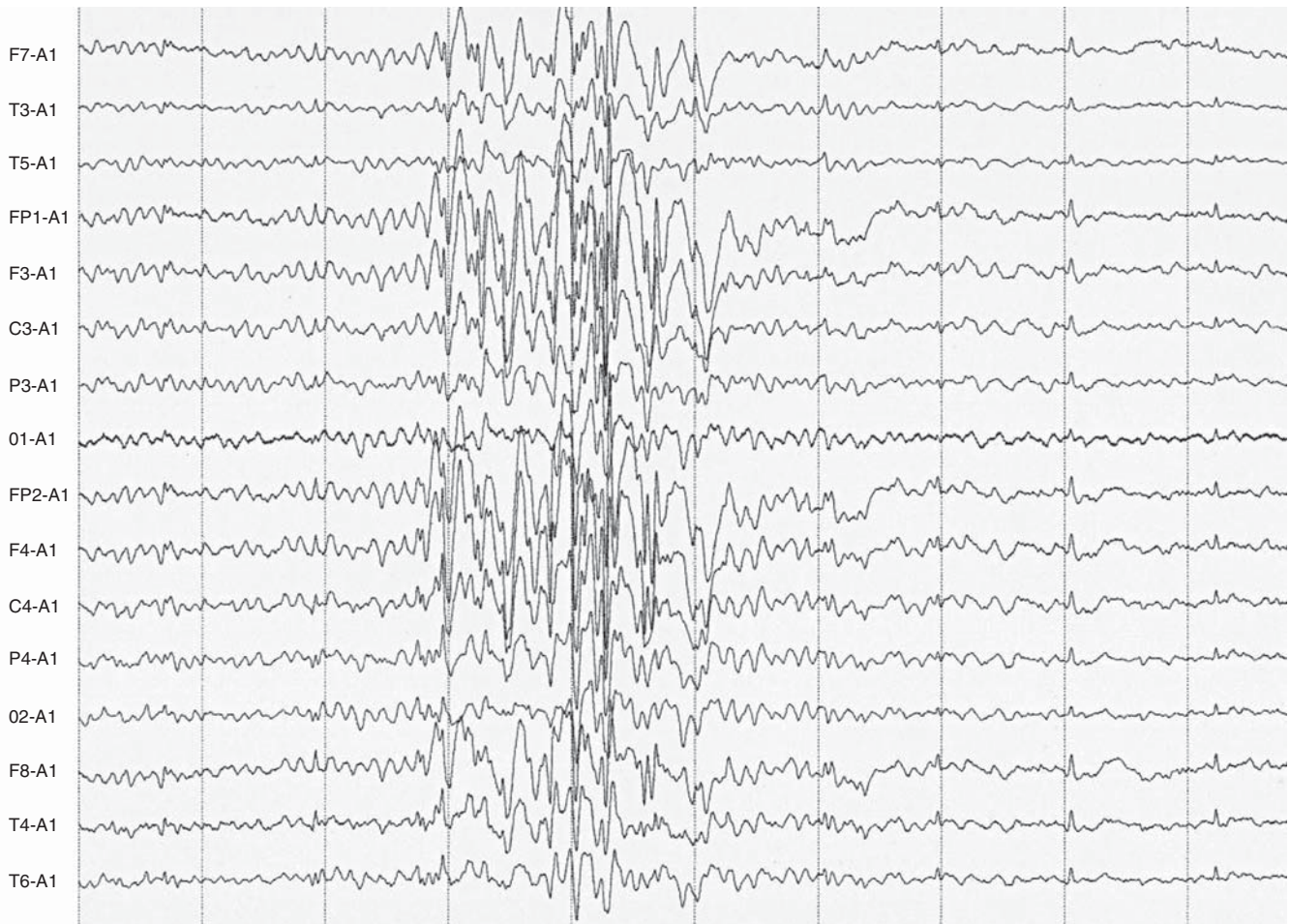


Figura 34-36. Descarga generalizada de polipuntas onda lenta en un paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

dura varios segundos. Las sacudidas mioclónicas que lo acompañan son muy breves, de menos de 1 seg, y se relacionan con una descarga generalizada de amplitud alta en forma de punta o punta-onda (figura 34-37). Como la afección clínica de los espasmos infantiles, la hipsarritmia está limitada a un grupo de edad. Aunque no de manera uniforme, su aparición coincide con el comienzo de la crisis, y ésta se ha descrito en etapa tan temprana como desde el día del nacimiento hasta el tercer año de la vida. Una vez establecido el cuadro electroencefalográfico, se desarrolla en un tiempo variable y limitado. Cambia en la medida que avanzan la edad y el grado de maduración cerebral, tendiendo a transformarse en un patrón menos desorganizado y cuya desaparición coincide con la de los espasmos.

La tendencia a la resolución del patrón hipsarrítmico es gradual y puede tomar años. En caso de desaparecer ese patrón, varios pueden sucederlo; el patrón más corriente es en forma de anomalías focales, o descargas multifocales, patrones monorrítmicos, actividad paroxística rápida de gran voltaje, actividad paroxística lenta, o el patrón 'variante de pequeño mal, con menor frecuencia.

Hay niños con espasmos infantiles bien caracterizados, cuyos EEG son claramente anormales, pero no clasificables de manera exacta como hipsarrítmicos. En ellos, hay cierto grado de sincronía o periodicidad que los distingue del caos total que representa la hipsarritmia clásica. Sin

embargo, estos dos patrones pueden observarse coexistiendo en un mismo paciente, con predominio de uno. Al registro con periodicidad se le ha denominado hipsarritmia modificada.

EPILEPSIAS FOCALES O PARCIALES

En epilepsias focales, el EEG interictal varía desde un registro completamente normal hasta la presencia de descargas epileptiformes localizadas en un electrodo que pueden acompañarse de actividad focal lenta delta o theta, dependiendo de la causa de la epilepsia. Algunas veces, los cambios pueden ser inespecíficos con presencia de actividad lenta focal, como puede ocurrir en crisis del lóbulo frontal (Geier, 1987).

En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal puede presentarse actividad lenta delta intermitente, localizada en la región temporal anterior, denominada TIRDA, la cual tiene un equivalente similar a la presencia de puntas o de ondas agudas en esta localización (Mayor, 2003). Las descargas no siempre se observan en el lóbulo que origina las crisis, siendo el lóbulo temporal el lugar hacia donde con frecuencia irradian descargas que pueden provenir de otros lóbulos, por lo que pueden ser falsamente localizadoras; son útiles para lateralizar el hemisferio del cual provienen, aunque hay casos de falsa lateralización

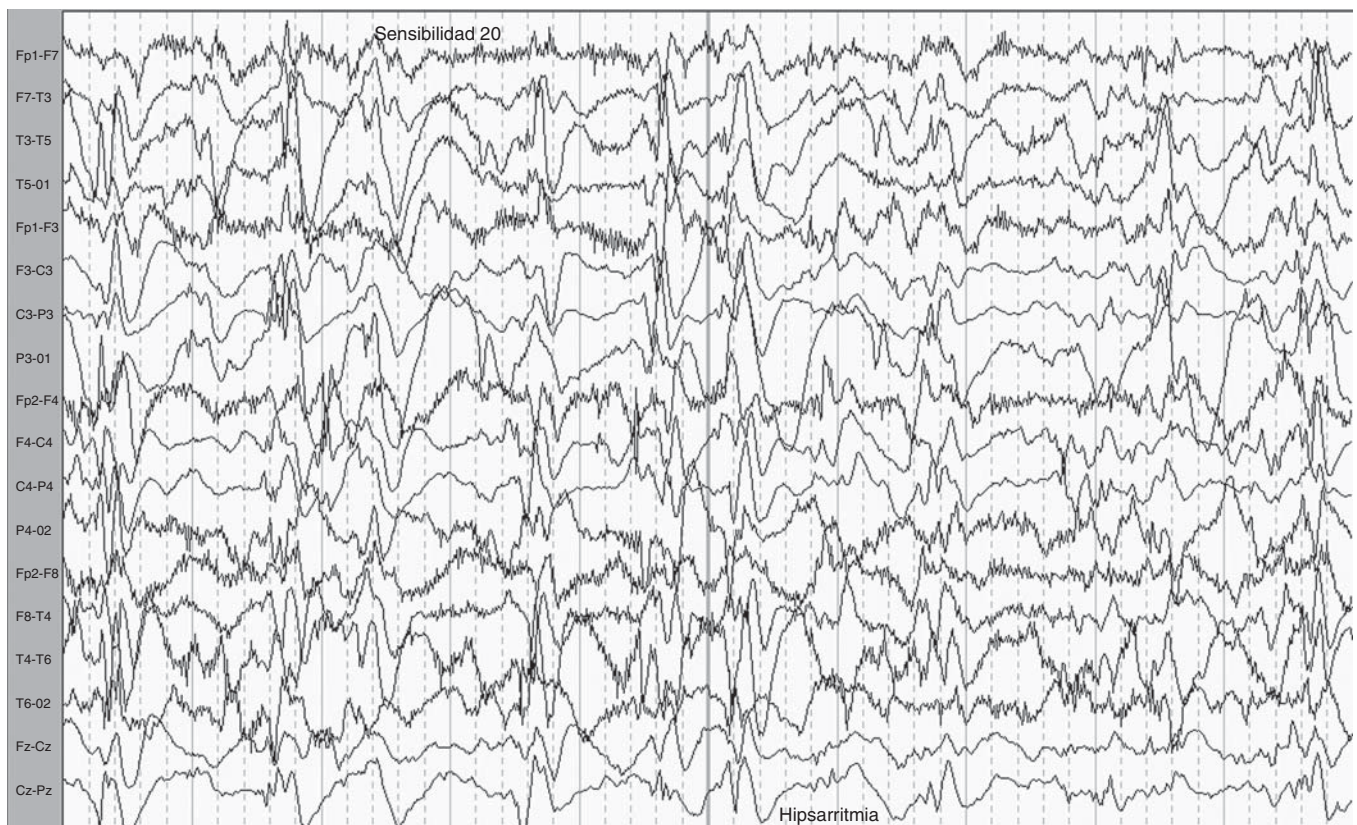


Figura 34-37. Hipsarritmia.

como la actividad epileptiforme originada cerca de la línea media.

Con respecto a las descargas epileptiformes en el EEG, éstas no siempre se asocian a epilepsia. Las descargas localizadas en la región temporal anterior tienen una alta asociación con epilepsia, siendo cercana al 90%. En el caso de las puntas centrotemporales, en menos del 40% de los casos se presenta epilepsia (Zifkin, 2003); en el caso de las puntas occipitales, éstas pueden observarse en personas con defectos visuales importantes. Dentro de las epilepsias focales idiopáticas figuran la epilepsia benigna con puntas centrotemporales, la epilepsia benigna occipital, y epilepsia frontal familiar. Dentro de las focales sintomáticas están la frontal temporal, neocortical o mesial, la parietal y la occipital (figuras 34-38, 34-39, 34-40 y 34-41).

Para más detalles sobre las características electroencefalográficas y manifestaciones clínicas en crisis focales y generalizadas, se recomienda remitirse al capítulo de Epilepsia, en este libro.

ACTIVIDAD ICTAL

El paso de la actividad interictal a una ictal está marcado por el aumento de la frecuencia de PDS y la pérdida

de la fase de hiperpolarización que, al aumentar de nuevo, da pie a una despolarización sostenida y prolongada. Ésta corresponde a la fase tónica de la crisis y se conserva en el mismo nivel mientras dure. Sobre ese fondo despolarizado, se perciben oscilaciones rítmicas que llegan, momentáneamente, al nivel de producción de potenciales de acción. Cuando ello ocurre, éstos se descargan en ráfagas de frecuencia muy alta. En otros momentos, la despolarización se impone, lo que puede llevar (por bloqueo) a la detención de la descarga de estos potenciales de acción en el soma celular. El bloqueo no afecta los axones, que continúan descargando a una alta frecuencia. La fase clónica corresponde a una repolarización progresiva de la membrana celular y aun a su hiperpolarización. Esta secuencia de acontecimientos se encuentra en la corteza cerebral, en las epilepsias focales y en las generalizadas (Naquet, 1980).

Con excepción de las ausencias cuyo patrón electroencefalográfico no varía durante el periodo ictal sino que sólo aumenta en duración, el resto de crisis epilépticas muestra un comportamiento diferente. En algunas ocasiones, el EEG revela atenuación difusa del registro con actividad rápida, seguido de descargas rápidas de amplitud alta como ocurre en las epilepsias generalizadas o de



Figura 34-38. Descargas centro temporales derechas.



Figura 34-39. Descargas de puntas frontales derechas.

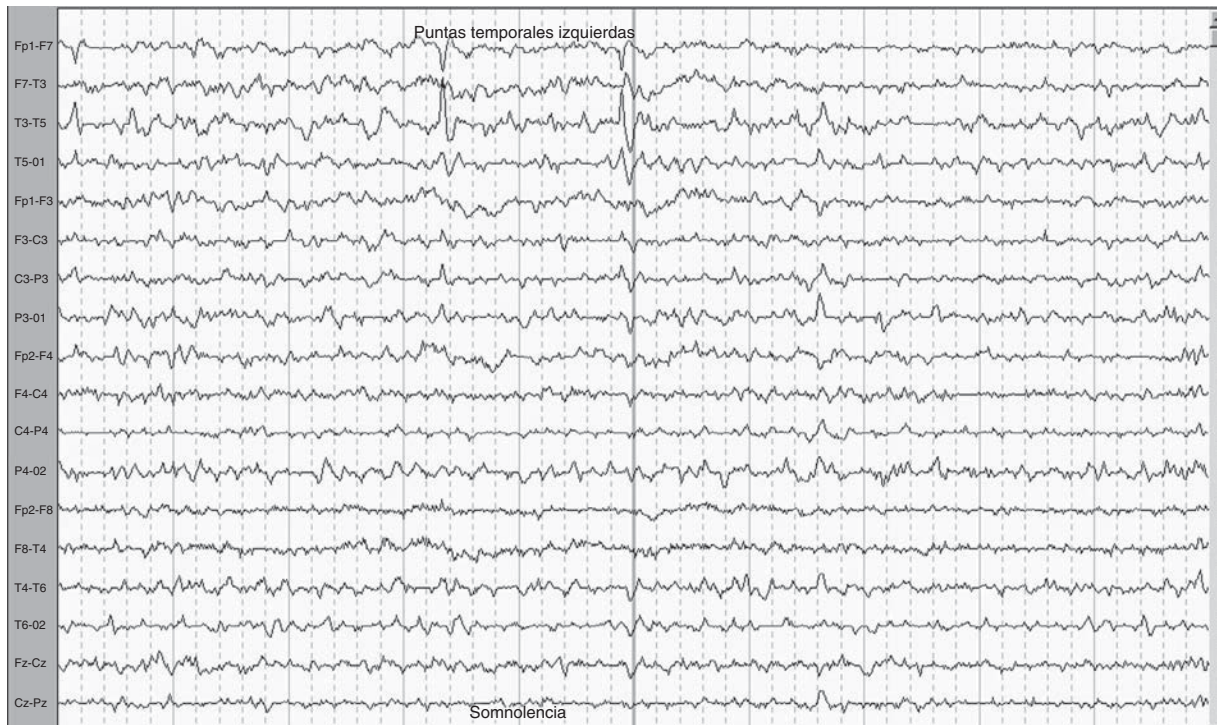


Figura 34-40. Descargas de puntas temporales.



Figura 34-41. Descargas de puntas occipitales.

actividad localizada en una región, en las epilepsias focales. En este último caso, el patrón ictal puede variar en frecuencia desde actividad beta hasta actividad delta.

Actividad rápida paroxística generalizada. Está constituida por descargas seriadas repetidas de puntas o actividad rápida en el rango de 10 a 20 Hz. Se observa al comienzo de crisis generalizadas, tónico-clónicas o acinéticas. También se ha registrado durante el sueño en pacientes con crisis convulsivas generalizadas y en aquellos en cuyo EEG aparece el patrón punta onda-lenta (Niedermeyer y Lopes Da Silva, 1982). Durante las crisis tónico-clónicas, el EEG muestra el curso clínico crítico, comenzando por la actividad rápida paroxística generalizada en la banda de 20 a 40 Hz, durante la contracción tónica corporal generalizada. Mientras ocurre el temblor generalizado del cuerpo, la actividad rítmica de alrededor de 10 Hz continúa y aumenta su amplitud al disminuir la frecuencia. Por último, tiene lugar la fase clónica ictal; aquí, el EEG muestra descargas sincrónicas bilaterales de punta onda-lenta; las puntas coinciden con las sacudidas, y las ondas lentas con el periodo de relajación entre movimientos clónicos. A medida que las sacudidas clónicas se hacen más lentas, los complejos punta-onda disminuyen en frecuencia y aumentan los intervalos entre complejos (figura 34-42) Al final, hay un cese abrupto de las descargas punta-onda seguido por una atenuación generalizada o una lentitud difusa del EEG, en el periodo postictal. Con la recuperación clínica del

paciente, su EEG recupera progresivamente los ritmos de fondo, en la misma medida. Gastaut y Fischer-Williams llamaron "ritmo epiléptico reclutante" a la transición de una actividad rápida paroxística, a una actividad rítmica de 10 Hz que se torna gradualmente más lenta.

ACTIVIDAD ICTAL FOCAL

El patrón EEG ictal en epilepsias de inicio focal es variable. En el caso de crisis parciales simples, es posible que no se observe actividad ictal a menos que la descarga se irradie o evolucione a una crisis parcial compleja, donde en la mayor parte de los casos se pueden identificar cambios ictales.

Los cambios ictales más observados en EEG son:

- Ligera atenuación de EEG seguido de actividad rápida difusa.
- Atenuación del EEG seguido de actividad theta focal o difusa.
- Actividad rápida de baja amplitud en la frecuencia beta o alfa lateralizada, la cual de manera gradual aumenta en amplitud y disminuye en frecuencia (figura 34-43).
- Actividad theta o delta, la cual gradualmente disminuye en frecuencia y aumenta en amplitud (figura 34-44).

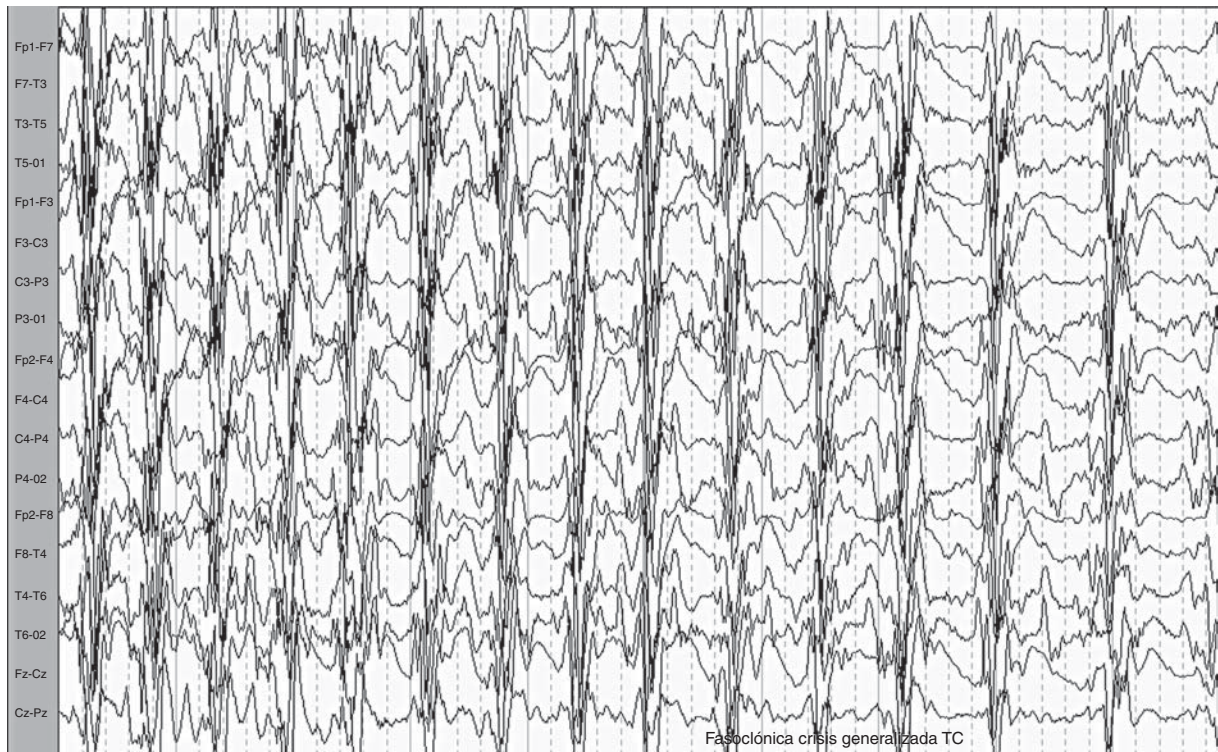


Figura 34-42. Actividad ictal en epilepsia generalizada.

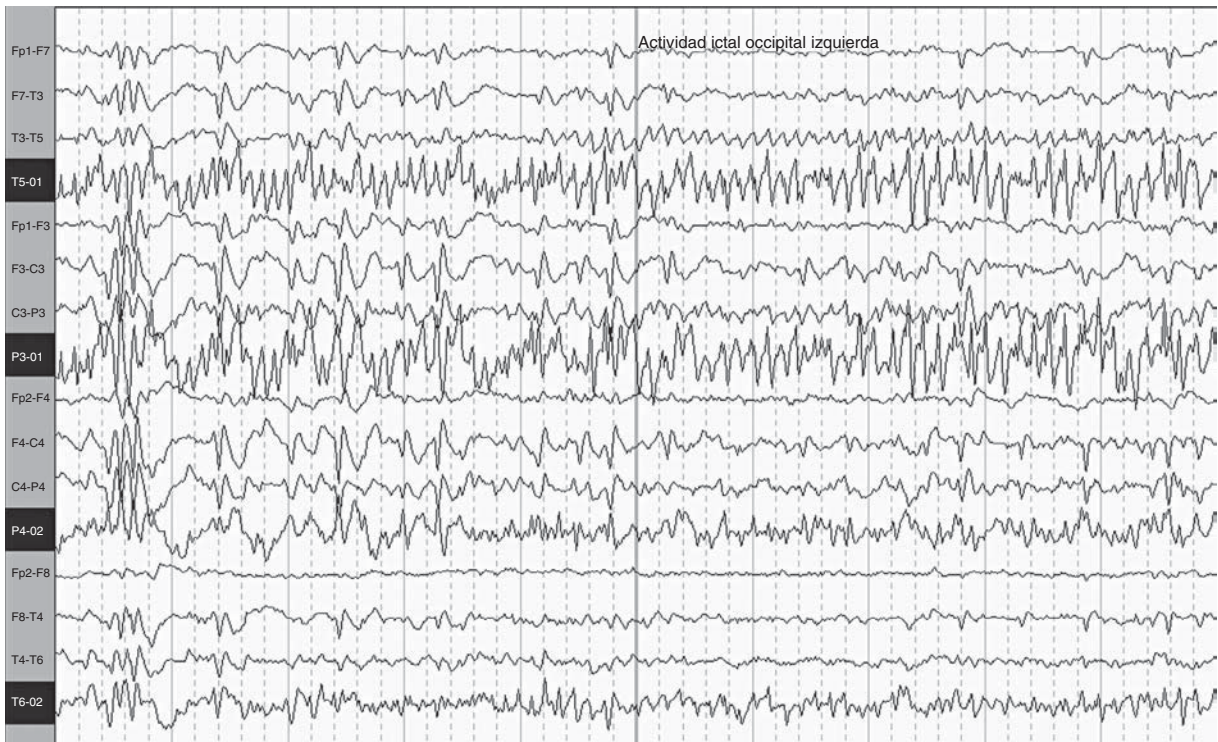


Figura 34-43. Actividad ictal occipital izquierda.

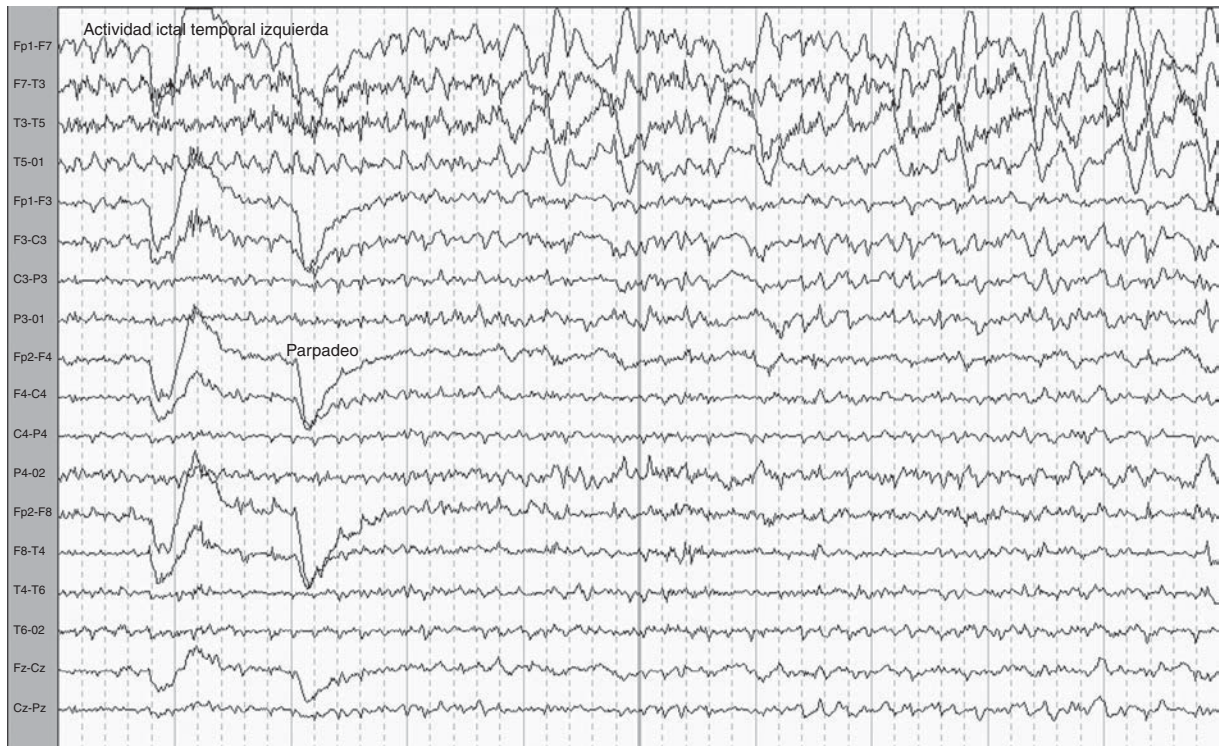


Figura 34-44. Actividad ictal en epilepsia mesial temporal.

En algunos casos, los cambios ictales son muy difíciles de identificar debido al abundante artefacto por interferencia muscular y movimiento; algo que con frecuencia ocurre en crisis hipermotoras. En estos casos puede ser más útil la actividad anormal interictal y la observación del paciente en videoelectroencefalograma.

ELECTRODOS Y MÉTODOS ESPECIALES DE REGISTRO

Cuando el EEG de rutina no da información suficiente, sea para fines terapéuticos, elección de fármacos, cirugía de epilepsia o trabajos de investigación y se desea localizar más a fondo posibles focos epilépticos localizados en sitios de difícil acceso para registro desde la superficie del cráneo, se utilizan electrodos especiales, diseñados para acercarse al posible foco, como los electrodos nasofaríngeos y los esfenoidales.

La electrocorticografía (EcoG) es un método neuroquirúrgico especializado, para localizar descargas anormales en tejido cortical anormal que se planea extirpar. La demostración electroencefalográfica del comienzo focal de una descarga ictal, crítica, durante el registro de una crisis espontánea, es lo que más se aproxima, idealmente, a la identificación inequívoca del sitio de origen del ataque. Las descargas interictales, mucho más frecuentes, dan información útil pero menos confiable que las icta-

les o críticas. Asimismo, muchas descargas críticas no son interpretables por varias razones. Aunque limitadas, las descargas interictales inequívocas y bien localizadas, considerando su coincidencia con los fenómenos ictales clínicos bien documentados, son la segunda mejor herramienta diagnóstica para localización local.

La EEG profunda por implantación intracerebral de electrodos está indicada cuando los demás sistemas han fallado, pues permite explorar casi cualquier área de la corteza que se sospeche pueda generar potenciales anormales. Para la colocación de los electrodos, se puede usar un método estereotáxico, previa evaluación electroclínica y neurorradiográfica.

Otros métodos de investigación incluyen monitoreo intensivo para evaluación diagnóstica y terapéutica para epilepsias de difícil control, mediante telemetría electroencefalográfica por radio o por cable, auxiliada por video-registro (video-EEG/video-telemetría), para estudio del comportamiento ictal e interictal, que se puede completar con registros ambulatorios de señales de EEG en ámbitos no restringidos (video-EEG ambulatorio).

VIDEOELECTROENCEFALOGRAFIA (VIDEO-EEG)

El video-EEG es un estudio que tiene como fin tratar de registrar las crisis que el paciente suele presentar. Para

que el estudio sea útil, lo que implica poder registrar eventos ictales, idealmente las crisis deben ser frecuentes. Algo de gran utilidad es que la posibilidad de registrar una crisis en video-EEG es cercana al 50 a 70%, en comparación con 2.5 a 7% en EEG de rutina. Si se logra registrar un evento clínico, esto permite, además de observarlo y ver los cambios ictales en el EEG, verificar si los eventos corresponden a crisis epilépticas o a eventos no epilépticos. En este último caso, hay diferentes entidades que remedan crisis epilépticas como las pseudocrisis, temblor o mioclonías fisiológicas, trastornos del sueño, distonías, clonos, reflujo, ataques de pánico, etc.

El tiempo total de un video-EEG varía de acuerdo a la frecuencia de presentación de las crisis y si el paciente es estudiado para cirugía de epilepsia. Para un paciente ambulatorio debe ser de 8 a 12 h de duración, pero se requiere en estos casos que la frecuencia ictal sea alta, como es el caso de los individuos con al menos un episodio diario (espasmo infantil, crisis atónicas). Si las crisis son nocturnas, pero diarias o en días alternos, uno o dos estudios realizados en la noche son suficientes para lograr al menos el registro de una crisis.

Cuando la frecuencia de las crisis sea al menos de un episodio semanal y requiera de un diagnóstico o que el paciente sea un candidato para evaluación prequirúrgica, es necesario hospitalizar al enfermo durante varios días a fin de obtener el registro de una o más crisis. Bajo ninguna situación, es bueno disminuir o suspender el anticonvulsivo en pacientes que no están hospitalizados, debido a que se corre el riesgo de un estado de mal epiléptico que pone en riesgo la vida del paciente. En algunos de estos enfermos, las crisis se presentan antes de iniciar el estudio o luego de que se ha terminado, sin poderse obtener el registro de un evento ictal.

Cuando el paciente presenta varios tipos de crisis, es ideal obtener al menos una de cada una de las típicas, con el fin de descartar eventos no epilépticos o crisis originadas en más de un foco. En pacientes que pueden someterse a cirugía se deben tener varias crisis de cada una. No existe un número apropiado de crisis que se deban registrar en pacientes quirúrgicos, pero se acepta que sean de 5 a 6.

En personas con epilepsia extratemporal o neocortical y en aquellos con epilepsia mesial temporal, en la cual los resultados no fueron concluyentes para lateralidad, es necesaria (previo a la cirugía de epilepsia) la colocación de electrodos intracraneales como son las mallas, cintas o electrodos profundos para determinar en forma precisa el foco de inicio de las crisis. En estos casos, se colocan al paciente los electrodos durante la intervención, y se realiza videoelectrocortigrafía (video eco) durante varios días hasta lograr el registro de varias crisis (figura 34-45).



Figura 34-45. Malla con electrodos intracraneales para registro de electrocortigrafía.

En el RN, los cambios son rápidos, permitiendo determinar la edad gestacional con un porcentaje de error de aproximadamente dos semanas. Cuando se interpreta el EEG, se debe tener siempre en cuenta la edad conceptual (CA), que corresponde a la suma de la edad gestacional, con los días o semanas de nacido (Clancy, 2003).

En el RN, los movimientos rápidos se llaman fásicos, y los movimientos lentos y sostenidos, tónicos. El sueño se divide en sueño activo (sueño MOR) y sueño tranquilo o NMOR.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

- Se usan un mínimo de ocho electrodos a doble espacio, aunque pueden utilizarse todos los electrodos del sistema 10-20.
- Se debe realizar monitoreo: ECG (electrocardiograma), EOG (electro-oculograma), EMG (electromiografía) y vigilar la respiración.
- El tiempo del registro es 45 a 60 min para lograr obtener un ciclo completo (Tyner, 1983).
- Se usa un solo montaje (cuadro 34-9).
- Electrodos recomendados: FP1, FP2, T3, T4, C3, C4, O1, O2, Cz.

En el EEG del RN, la actividad de fondo es dependiente de la edad conceptual del niño. En el prematuro, el trazado presenta episodios de silencio eléctrico con una duración de hasta 60 seg acompañados por periodos cortos de actividad cerebral, llamado trazado discontinuo o "tracé discontinu". A medida que el sistema nervioso madura, los periodos de silencio eléctrico se asemejan a los de actividad eléctrica, y se denomina trazado alternante o "trace alternant" (Clancy, 2003). Este último

EEG EN EL RECIÉN NACIDO (RN) A TÉRMINO Y EN PREMATUROS

El EEG del recién nacido a término y del prematuro difiere mucho del trazado en niños mayores y en adultos.

Cuadro 34-9. Montaje recomendado

Fp1-T3
 T3-O1
 Fp1-C3
 C3-O1
 Fp2-C4
 C4-O2
 Fp2-T4
 T4-O2
 T3-C3
 C3-Cz
 Cz-C4
 C4-T4
 ECG
 EOG
 EMG

es remplazado unas semanas después por una actividad continua. Hacia la semana 40, persisten restos de trazado alternante sólo en el sueño no MOR (NMOR).

PREMATUROS MENORES DE 29 SEMANAS

El EEG es discontinuo con periodos breves de actividad eléctrica de amplitud media a alta, de un máximo posterior y duración de menos de 15 seg; el cual es seguido por ausencia casi completa de actividad en el EEG

durante cerca de 8 a 12 seg, aunque algunas veces puede llegar hasta 30 seg, denominándose trazado discontinuo (figura 34-46).

En los RN muy prematuros, hay sincronía interhemisférica, lo que implica un inicio simultáneo de la actividad cerebral en ambos hemisferios con un rango de diferencia de menos de 1.5 seg. Luego de la semanas 28 a 29 aparece asincronía importante durante cerca de la mitad del tiempo del registro, recuperándose la sincronía hacia el final de el tiempo óptimo de gestación.

Desde la semana 26 a 27 se presenta una actividad típica de los RN prematuros denominada "delta brushes", que aparece en un máximo central (Neidemeyer,1987). Los delta brushes son ondas delta con actividad sobrepuesta (alrededor de 8 a 22 Hz), también se presenta actividad theta a 4 a 6 Hz. La actividad delta tiene un máximo central con periodos breves de localización occipital (Fisch,1999).

PREMATUROS DE 29 A 31 SEMANAS

Se presenta el patrón discontinuo con asincronía interhemisférica en cerca de 30 a 50% de los casos; los deltas brushes se hacen abundantes, con máximo en las regiones central, temporal y occipital.

El hallazgo característico es la presencia de periodos de actividad theta rítmica temporal, unilateral o bilate-

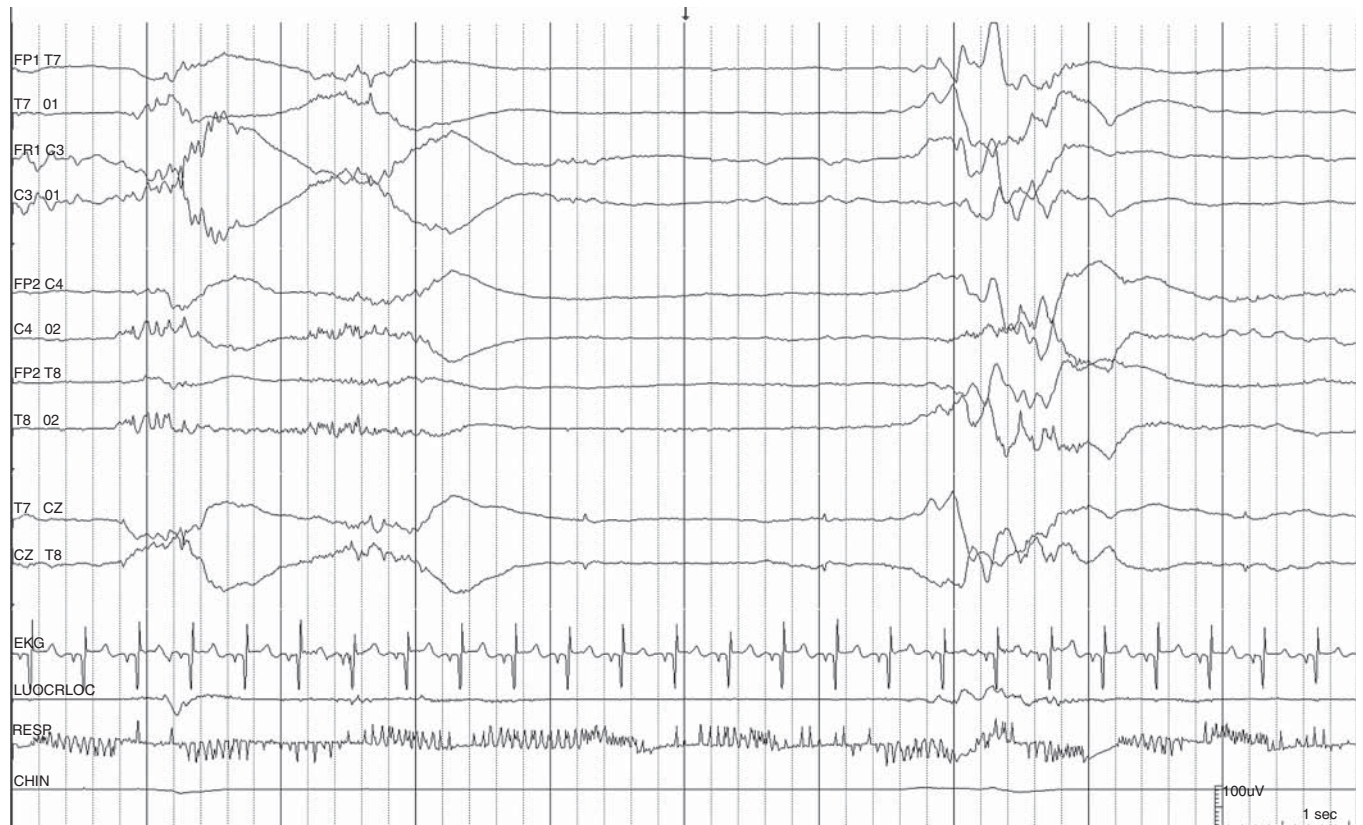


Figura 34-46. Trazado discontinuo.

ral, de amplitud alta y morfología aguda por periodos cortos no mayores de 2 seg, denominada ritmo theta temporal (temporal theta rhythm). Esto rara vez se observa antes de la semana 29 o después de la 32; hacia la semana 33 puede cambiar a una frecuencia alfa y luego, en forma rápida, desaparecer (Fisch, 1999).

PREMATUROS DE 32 A 34 SEMANAS

A esta edad, el EEG presenta un sueño transicional que no permite diferenciar sueño activo de sueño tranquilo, hay movimientos oculares en forma esporádica, los cuales son más continuos. El trazado discontinuo persiste, pero con periodos menos prolongados de silencio (menos de 15 seg) y hay actividad delta máxima occipital (Nidedemeyer, 1987). Los delta brushes se presentan en ambos estadios de sueño, teniendo un máximo central, temporal y occipital. Lo característico de este periodo es la reactividad del registro y aparición de puntas multifocales.

PREMATURO DE 34 A 37 SEMANAS

El EEG se hace más continuo, observándose diferenciación anteroposterior de los ritmos; con actividad rápida en la región frontal y actividad delta, de alta amplitud, en la región occipital. Los delta brushes disminuyen gradualmente, siendo menos frecuentes en sueño activo, se

localizan en la región temporal y occipital, y desaparecen hacia la semana 40. Los periodos de silencio son reemplazado por una atenuación relativa del voltaje, que son cada vez menos frecuentes y más cortos; por lo tanto, el registro se denomina trazado alternante o "tracé alternant" (Hughes, 1987); hay también mayor sincronía interhemisférica (70 a 85%) y mejor reactividad a los estímulos, observándose que con los estímulos el trazado se atenúa (figura 34-47).

Las puntas multifocales se hacen menos frecuentes, aparecen ondas agudas bifásicas, de forma aguda, unilaterales o bilaterales, con un máximo anterior durante el sueño que se denominan "enoches frontales" (frontal sharp transients); que pueden persistir hasta las semanas 44 a 46. Se presentan también periodos cortos de actividad bilateral monomórfica de 2 a 4 Hz, amplitud media a alta, llamada actividad lenta frontal monomórfica (*anterior slow dysrhythmia*) (Clancy, 2003).

En la vigilia se aprecia actividad delta y theta de baja amplitud sin diferenciación entre los ritmos anteriores y posteriores; esta actividad se denomina "activité moyenne" (Clancy, 2003).

RECIÉN NACIDO A TÉRMINO

Para esta época, hay una clara diferenciación entre los estadios de vigilia, sueño activo y sueño tranquilo (figura 34-48). El EEG de vigilia es de baja amplitud con dife-

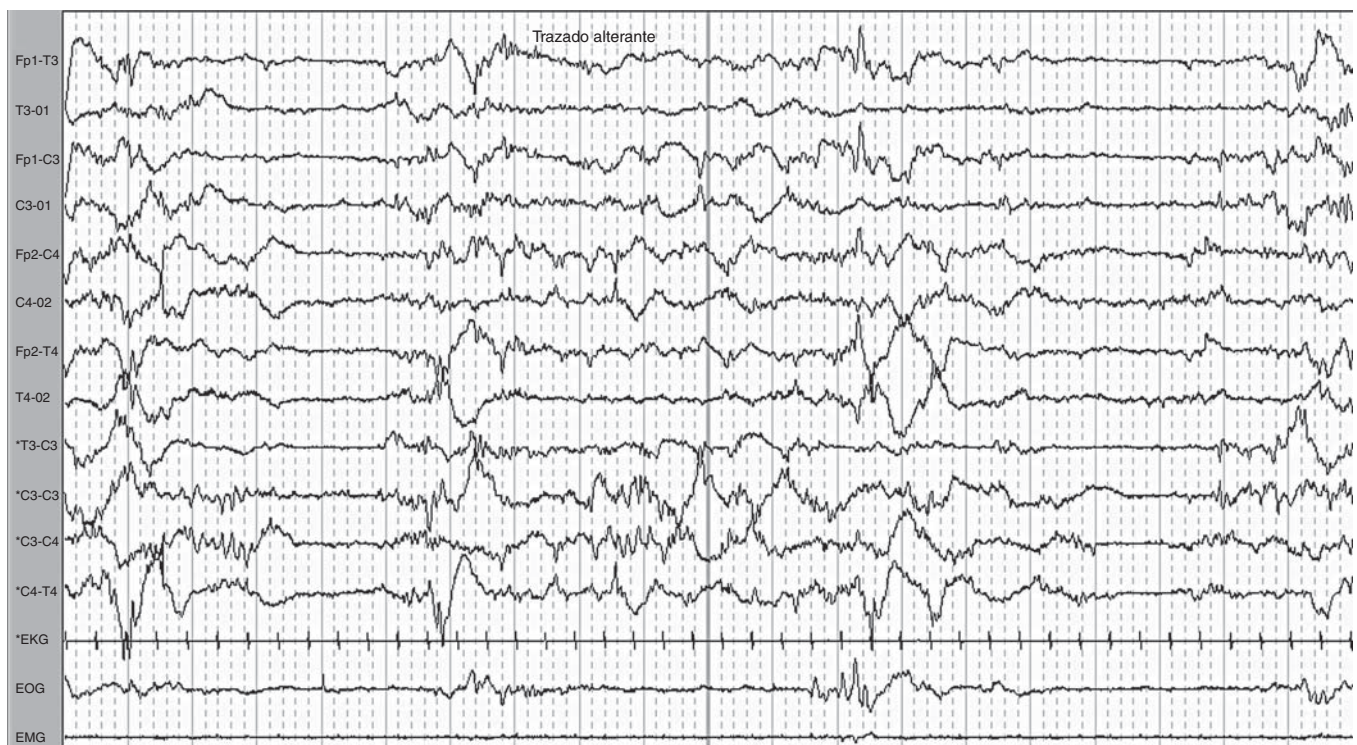


Figura 34-47. Trazado alternante.

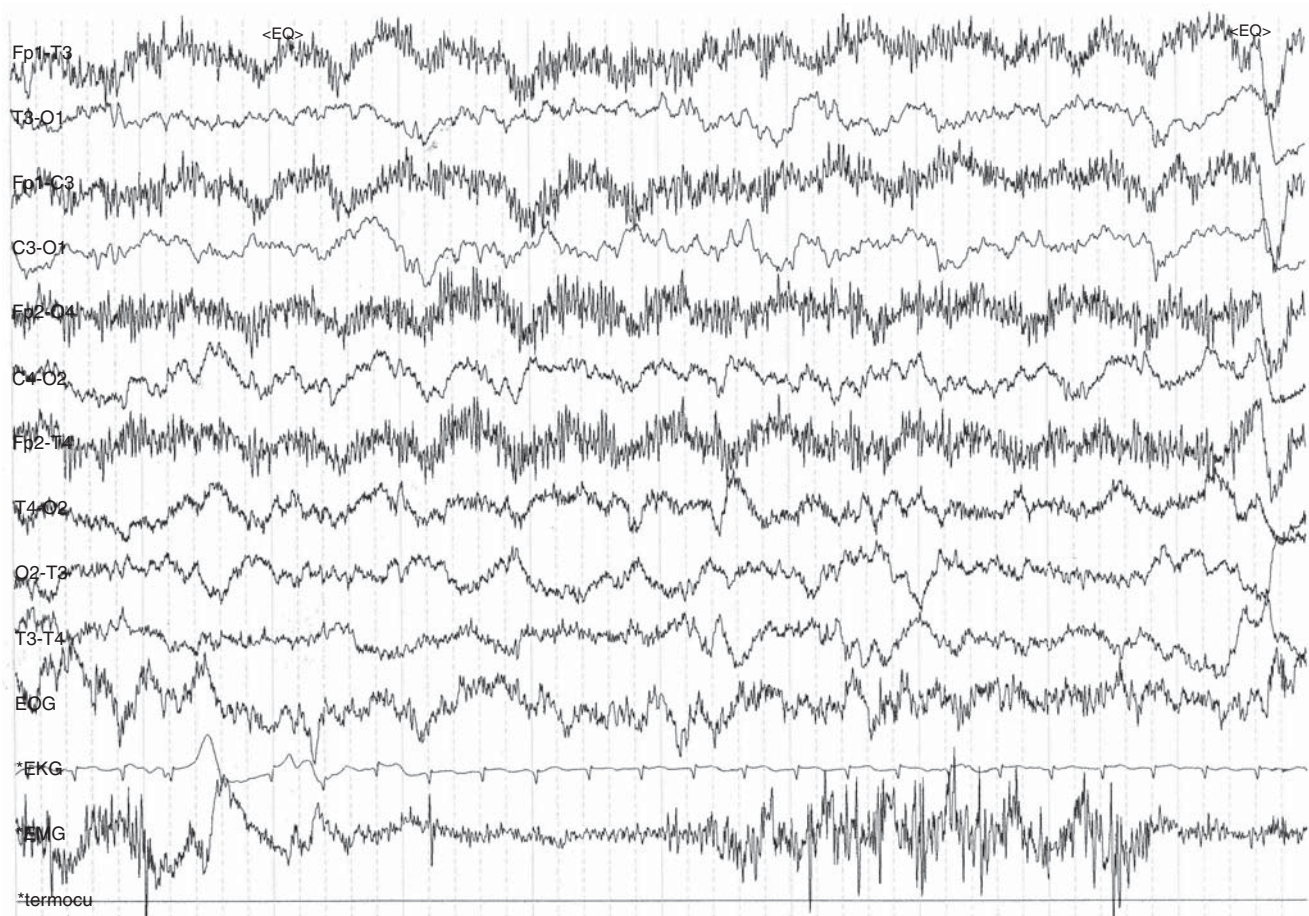


Figura 34-48. Vigilia en recién nacido.

rentes tipos de frecuencia, predominando la actividad de 3 a 4 Hz, con un máximo en la región central que se mezcla con actividad beta y alfa de 8 a 9 Hz. En el RN a término, el sueño con frecuencia se inicia como sueño REM, compartiendo algunas características similares a las de la vigilia, aunque sin el artefacto muscular que se presenta con mucha frecuencia en esta etapa del sueño (por lo que es de gran ayuda el EMG). En el sueño NMOR, el trazado puede ser continuo, estando confor-

mado por actividad delta de amplitud media a alta, de mayor amplitud posterior, entremezclada con actividad theta y beta. En ocasiones, el trazado puede ser reemplazado por un "tracé alternant" con sincronía interhemisférica la mayor parte del tiempo y periodos de atenuación de 3 a 15 seg de duración (Hrachovy, 2000; O'Brien, 1987). Todavía puede haber delta brushes, ondas agudas frontales transitorias de sueño y puntas agudas en las regiones central y temporal.

REFERENCIAS

- Brenner R:** EEG in Encephalopathy and Coma. Am. Acad. Neurology Annual Course. Boston. MA, 2007.
- Clancy RR, Bergqvist AGC, Dlugos DJ:** Neonatal electroencephalography. En: Ebersole JS, Pedley TA. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier 2003:160-234.
- Culebras A:** *The biology of sleep. Clinical handbook of sleep disorders*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996:13-51.
- Daly DD:** Use of the EEG for diagnosis and evaluation of epileptic seizures and non-epileptic episodic disorders. En: Klass DW, Daly DD (ed.). *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. New York: Raven Press, 1979: 221-268.
- Dávila M:** Electroencefalografía clínica. En: Toro J, Vallejo E (eds.). *Tratado de neurología clínica*. Bogotá: Lerner, 1994: 535-572.
- Dávila M:** Neurofisiología clínica. En Palacio E, Toro J, Yepes M. *Neurología*. Bogotá: McGraw-Hill, 2001:563-603.
- Drury I:** Activation of seizures by hyperventilation. En: Luders HO, Noachtar S (eds.) *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 200:575-579.

- Ebersole JS:** Fundamentals of EEG physiology and interpretation: Am Acad Neurology Annual Course. Boston, MA, 2007.
- Fisch BJ:** The normal EEG from premature age to the age of 19 years. En: Fisch & spehlmann's. *EEG primer basic principles of digital and analog EEG*. 3th ed. Amsterdam: Elsevier, 1999:155-184.
- Gastaut H, Gastaut JL:** Les activités EEG spontanées. En: Gastaut H *et al.* L'électroencéphalographie clinique en neurologie. Paris: Encycl Méd Chir 1980;1703 1, A-20.
- Geier S, Bancaud J, Talairach, Bonis A, Szikla G, Enjelvin M:** The seizures of frontal lobe epilepsy a study of clinical manifestations. *Neurology* 1997;27:951-958.
- Goldensohn ES:** Historical perspectives and future directions. En: Wilhje, Elaine MD (ed.). *The treatment of epilepsy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979.
- Hrachovy RA:** Development of the normal electroencephalogram. En: Levin KH, Luder HO. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000:387-413.
- Hughes JR, Fino IL, Hart LA:** Premature temporal theta. *Electroencephalogram Clin Neurophysiol* 1987;67:7-15.
- Kiloh LG et al.:** *Clinical electroencephalography*. 4th ed. Londres: Butterworths, 1981.
- Klass DW, Daly DD:** *Current practice of clinical electroencephalography*. New York: Raven Press, 1979.
- Luders HO:** Electroencephalography. En: Mohr JP (ed.). *Manual of clinical problems in neurology*. Boston/Toronto: Little Brown and Co., 1984:313-315.
- Markand ON:** Alpha rhythms. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:163-189.
- Mayor Luis C, Burneo J, Tobón A, Quiñónez J:** Esclerosis mesial temporal: clínica, estudios paraclínicos y cirugía. *Acta Neurológica Colombiana* 2003;19:15-23.
- Mayor LC, Burneo J, Ochoa JG:** Electroencefalografía. Curso virtual de EEG. División de Educación Médica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogota. www.e-salud.edu.co 2004.
- Naquet R:** Bases physiologiques de l'EEG. En: Gastaut H *et al* (ed.). L' électroencéphalographie clinique en neurologie. Paris: En- cycl. Méd. Chir, 1980; Neurologie 17031, A-10.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F:** *Electroencephalography*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1982.
- Niedermeyer E:** Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. En: Nidermeyer E. *Electroencephalography basic principles, clinical applications and related fields*. 2nd Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1987:133-157.
- O'Brien MJ, Lems YL, Precht HFR:** Transient flattening in the EEG of newborns-a benign variation. *Electroencephalogram Clin Neurophysiol* 1987;67:16-26.
- Osuna E:** Los estados del sueño. En: *Curso teórico fundamentos de la medicina del sueño*. Bogotá: Escala Ltda, 2003; 2:958-33-4753-1.p.23-30.
- Rechtschaffen A, Kales A:** *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, Calif: UCLA Brain Information Service/ Brain Research Institute, 1968.
- Sato S, Rose DF:** The electroencephalogram in the evaluation of the patient with epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4(3):509-529.
- Sharbrough FW:** Nonspecific abnormal EEG patterns. En: Niedemeyer E (ed.). *Electroencephalography basic principles, clinical applications and related fields*. 2nd ed. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1987:163-181.
- Speckman EJ, Elger CE, Altrup U:** Neurophysiological basis of the EEG. En: Wylhe, Elaine MD (ed). *The treatment of epilepsy: Principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- Tyner FS, Knott JR, Mayer WB:** Classification of EEG activity. En: *Fundamentals of EEG technology. Volume 1: Basic concepts and methods*. New York: Raven press, 1983:182- 266.
- Tyner FS, Knott JR, Mayer WB:** Commonly used activation procedures. En: *Fundamentals of EEG technology volume 1: basic concepts and methods*. New York: Raven Press, 1993:267-279.
- Westmoreland BE:** Normal patterns with "epileptiform" morphology. *Am Acad Neurology. Annual Course* 1982:97-110.
- Westmoreland BE:** The electroencephalogram in patients with epilepsy. *Neurol Clin* 1985;3(3):599-613.
- Zifkin BG, Cracco RQ:** An orderly approach to the abnormal electroencephalogram. En: Ebersole JS, Pedley TA (ed.). *Current practice of clinical electroencephalography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2003:288-302.

Los números de página que aparecen en **negritas** refieren a cuadros y los que aparecen en *cursivas* a figuras

A

- a*-CPAP, 718
- Abeja, picadura de, 666
 - africana, 666
- Absceso
 - cerebral, 262, 603
 - craneal epidural, 265
 - tuberculoso, 302
- Abstracción, 45, 145
- Acatisia (ACT), 487
- Accidente
 - crotálico (cascabel), 666
 - elapídico (coral verdadera), 666
 - ofídico, 666
 - pelámico, 666
- Acetaminofén, 149
- N*-acetil-aspartato, 380, 586
- N*-acetil cisteína, 149
- Acetilcolina (ACh), 30, 822
- Ácido
 - acetilsalicílico, 148, 149
 - γ -aminobutírico (GABA), 29, 822
 - araquidónico, cascada del, 728
 - fólico, 89
 - deficiencia de, 421
 - valproico, 151, 220, 238, 453, 486
- Acromegalia, 396, 399
 - gigantismo, 397
- ACTH, 381
- Actividad
 - de inserción, 685, 688
 - delta juvenil, 849
 - delta polimorfa (ADP) continua, 865
 - delta rítmica intermitente (IRDA), 861
 - frontal (FIRDA), 861
 - occipital (OIRDA), 861
 - espontánea, 685, 688
 - ictal, 873
 - focal, 875
 - lenta, 861
 - focal, 861
 - frontal monomórfica anterior (*slow dysrhythmia*), 880
 - onírica, 703
 - paroxística interictal, 868
 - rápida paroxística generalizada, 875
 - rítmica medio temporal (RMTD), 856
 - sexual, cefalea asociada a la, 459
 - theta, 847
- Adenomas hipofisarios, 394, 395, 532
- Adenosina, 705
- ADH (hormona antidiurética), 401
- Adrenalina, 30
- Adrenoleucodistrofia, 387
- Adulto mayor, epilepsia en el, 234
- Afasia(s), 78
 - características clínicas de las, **81**
 - clasificación de las, 78
 - corticales, 78
 - de Broca, 751
 - de conducción, 751
 - de núcleos basales, 80
 - de Wernicke, 751
 - evaluación del paciente con, 80
 - extrasilviana, 751
 - motora, 751
 - sensorial, 751
 - fluida, 78
 - anónima, 79
 - de conducción, 79
 - de Wernicke, 79
 - global, 79
 - no fluidas o de Broca, 78
 - perisilviana, 751
 - primaria progresiva, 750
 - fluida, 750
 - no fluida, 750
 - progresiva,
 - no fluida, 87
 - primaria, 82
 - subcorticales, 80
 - talámica, 80
 - tipología de la, 750
 - transcortical,
 - mixta, 80
 - motora, 79
 - sensitiva, 80
 - tratamiento de las, 81
 - y trastornos relacionados, 750
- Afasiología, 80
- Afemia, 81
- Agente dopaminérgico, 715
- Agnosia, 46, 751
- Agonistas de la 5-HT₁, 446
- Agrafestesia, 752
- Agudeza visual, 48, 532
- Agujero
 - estenopeico, 49, 527
 - negro, 380
- Alcohol, 355
 - consumo de, 165
 - etilico, 662
 - metílico, 152

- Alerta, 44
- Aleteo ocular (flúter), 548
- Alexia, 81, 82
anterior, 82
central, 82
posterior, 82
sintáctica, 82
- Almotriptán, 447
- Alodinia, 726
- Alta señal en T1, **561**
- Alta señal en T2, **561**
- Alteraciones vestibulares periféricas, 827
- Alucinaciones hipnagógicas, 719, 720
- Alucinógenos, marihuana y, 663
- Amantadina, 378, 467, 468, 487
- Amaurosis fugaz, 537
- Amebas, infecciones por, 311
- Amigdalohipocampectomía, 215
- Amiloide
neuropatía por, 341
placas de, 93
- Aminas biógenas, **24, 27**
- Aminoácidos, **24, 27**
- Amiotrofia diabética, 344
- Amitriptilina, 149
para dolor, 735
- Amnesia, 748, 749
de Korsakoff, 749
del hipocampo, 749
global transitoria, 442
por lesiones focales o por tóxicos, 749
- Amplitud, 684, 685
- Analgésicos
cefalea por abuso de, 450
comunes para cefalea, 436
opiáceos, **734**
tópicos para dolor, 736
- Anamnesis, 43
- Anemia, 418
de células falciformes, 422, 793
efectos neurológicos no específicos de la, 418
megaloblástica, 419
- Aneurismas, 578
ateroscleróticos, 188
de la carótida interna, 458
disecantes, 188
intracerebrales, 188
intracraneales, 794
micóticos, 188
neoplásicos, 188
saculares, 188
- Anfetaminas, 152
neurotoxicidad mediada por, 661
- Angeítis primaria del sistema nervioso central, 408
- Angiografía
carotídea, 570
cerebral, 562, 576
métodos angiográficos invasivos, 563
métodos no invasivos, 562
convencional, 563
por resonancia magnética (angio RM), 563
por sustracción digital, 563, 569
por tomografía computarizada (angio TC), 562
- Angiopatía amiloide, 181, 577
- Angioplastia, 166
- Angiorresonancia venosa, 576
- Ángulo poplíteo, 763
- Anosodisforia, 748
- Anosognosia, 46, 748
- Antagonistas de la serotonina, 449
- Antebrazo
pronadores del, 59
supinadores del, 59
- Antiagregantes plaquetarios, 166
para tratamiento del evento agudo, 177
uso de, 180
- Antibioticoterapia, 300
para absceso cerebral, 264
- Anticipación genética, 676
- Anticoagulación, 166, 184
- Anticoagulante para tratamiento del evento agudo, 177
- Anticolinérgicos, 487, 488
- Anticolinesterásicos, 367
- Anticonceptivos orales, 164
- Anticonvulsivos, 218, 265, 448
elección de, 219
farmacorresistencia, 240
indicaciones respecto a los, 220
para dolor, 735
posible teratogénesis de, 233
respuesta a, 240
y combinación de fármaco, 226
uso de, 184
- Anticuerpos
neutralizantes contra el interferón, 383
paraneoplásicos, identificación de, 522
- Antidepresivos, 448, 711
para dolor, 735
tricíclicos, 798
- Antiepilépticos
consideraciones para suspender los, 227
ventajas para suspender el fármaco, 227
- Antihistamínicos, 487, 712
- Antiinflamatorios no esteroideos, 436
para dolor, 734
- Aparato de Golgi, 4
- Apariencia extrapiramidal, 824
- Apatía acinética, 747
- Aplysia californica*, sifón y branquia de caracterización comportamental, 36
circuito neuronal, 36
fisiología sináptica y farmacología, 37
reflejos protectores de retracción del, 36
- Apnea del sueño, 711
- Apoplejía hipofisaria, 394, 458
- Apraxia, 46, 752
cinética de las extremidades, 752
ideacional, 46, 752
ideomotora, 46, 752
ocular, 752
orobucal, 46
para la marcha, 70
- Aprendizaje, 34, 35
espacial, 672
y memoria, 818
- Aracnoiditis, 615
- Arbovirus
infecciones por, 284
meningitis por, 273
- Área
de Broca, 78
motora, valoración del, 760
- Arrastre, 768
- Arritmias cardíacas, 173
- Arsénico, 654
- Artefactos, 861
- Arteria
basilar, 163
carótida,
común (ACC), 568
interna, 159
o cerebral media, 79
cerebelosa,
anterior inferior, 163
posterior inferior, 163
superior (ACS), 163
cerebral,
anterior (ACA), 160
media (ACM), 161
posterior, 458
comunicante posterior, 458
coroidea anterior, 162
recurrente de Heubner, 161
vertebral, 568
disección de, 172
- Arteritis
de células gigantes, 408
de Heubner, 290
de Nissl, 290
de Takayasu, 408, 792
temporal, 408, 457
- Articulación temporomandibular, disfunción de la, 459
- Artritis reumatoide, 409
compromiso de la columna por, 614
- Asimbolia, 751
- Aspergilosis, 268
- Aspergillus fumigatus*, 321
- Astereognosia, 46, 752
- Asterixis, 485

Astrocitoma, 494, 593
 anaplásico, 502, 595
 benigno o de bajo grado, 595
 clasificación de, **495**
 difuso, 595
 infiltrativo (OMS grado II), 499
 pilocítico (OMS grado I), 498, 593
 subependimario de células gigantes, 595

Astrocitos, 7, 32
 perivasculares, 11

Astroglia sérica S100, 148

Ataxia
 con apraxia,
 oculomotora tipo 1, 679
 oculomotora tipo 2, 679
 con expansión de tripletes y otros mecanismos, 680
 congénita, 680
 de Friedreich, 678
 episódica, 680
 espinocerebelosa (AEC), 675
 causada por expansiones de la secuencia CAG, 676
 por mutaciones convencionales en genes específicos, 678
 por repeticiones de secuencias localizadas, 678
 región codificadora de proteínas, 678
 hereditaria, 675
 con un mecanismo autosómico dominante, 675
 con un mecanismo autosómico recesivo, 678
 tratable, secundaria a defectos metabólicos específicos, 680
 sin expansión de tripletes, 680
 telangiectasia, 679, 788
 y enfermedades del cerebelo, 669
 degenerativas, 673
 y temblor, 379

Atención, 44
 alteraciones de la, 747

Atrapamiento del nervio
 cubital, 351
 femoral cutáneo lateral, 352
 radial, 352

Atrofia
 multisistémica del sistema nervioso, 471
 muscular,
 espinal de la infancia, 371
 progresiva, 371
 senil, 823
 olivopontocerebelosa esporádica, 471

Atropina, 152

Audición
 examen de la, 54
 pérdida de, 825

Aura, 440
 de Lashley, 442
 migrañosa sin cefalea, 443
 persistente sin infarto, 444

Ausencias, 206, 231
 de la infancia, 211
 infantiles, 776
 juveniles, 212, 777

Autorreceptores, 27

Autoregulación cerebral, 132

Autotopagnosia, 46

Axones, 5

Axonopatía, 651

Azatioprina, 383

B

Baclofén, 480

Bacterias, infecciones causadas por, 255

Baja señal en T1, **561**

Baja señal en T2, **561**

Balance nutricional adecuado, 178

Bandas oligoclonales, 129, 374, 380

Barbitúricos, 139, 657

Barognosia, 74

Barrera hematoencefálica (BHE), 10
 factores anatómicos determinantes de la permeabilidad de la, 10
 función de la, 10
 mecanismos de transporte a través de la, 11

Bases neuroanatómicas, 71

Benzatropina, 487

Benzodiazepinas, 487, 712
 para temblor esencial, 475

Betanecol para esclerosis múltiple, 378

Biceps, 58

Bioética
 definición y alcance de la, 832
 orígenes y evolución de la, 831
 principios de, y el ejercicio médico actual, 833

Biomicroscopio, examen con el, 533

Bipedestación, 766

Biperideno, 467, 480, 487

Blanco quirúrgico, selección del, 469

Blefarospasmo, 479

β-bloqueadores, 448
 para temblor esencial, 475

Bloqueadores del calcio, 448

Bobbing, 145
 ocular, 152

Bolsa de Rathke, 392

Bostezo, 151

Botón sináptico, 7

Botrónico (Taya X), 666

Botulismo, 369, 663

Brain Trauma Foundation, 627

Braquiorrádial, 58

Bromocriptina, 468

Broncoaspiración, 178

Bupropión, 798
 para dolor, 735

C

Ca²⁺, canales dependientes de, 17

Cabeza
 caída de la, 763
 exploración de la, 759

Cacosmia, 47

CADASIL, 750

Cafeína y nicotina, cefalea de rebote por, 461

Calambre del escribano, 480

Calcio, bloqueadores del, 448

Cálculo, 45

Cambios mentales, 420

Campimetría por confrontación, 48

Campo visual, 48, 528
 defectos del, 532

Canales
 estrechos, 613
 iónicos, 16
 rectificadores internos, 17

Canalopatías, 240, 680

Cáncer
 de seno, 458
 diagnóstico de, 522
 sistémico, complicaciones neurológicas del, 510

Candesartán, 449

Candida albicans, 321

Candidiasis, 267

Capsaicina para dolor, 736

Cápsula interna, brazo anterior de la, 80

Caput succedaneum, 632

Carbamatos, 653

Carbamazepina, 221, 379

Carbono, monóxido de, 657
 cefalea inducida por, 665

Carcinoma nasofaríngeo, 458

Cargas
 negativas (aniónicas), 13
 positivas (catiónicas), 13

Carnitina, deficiencia de, 357

palmitoiltransferasa, 357

Carrera, 768

Cataplexia, 704, 719

Catastrofización, 708

Causalgia, 729

Cavidad oral, lesiones inflamatorias de la, 459

Cefalea, 810
 asociada a la actividad sexual, 459
 asociada a la tos, 460
 asociada al ejercicio, 460
 crónica diaria, 451

- de la cabeza explotándose, 460
- de los recicladores, 665
- de origen tóxico, 665
- de rebote por cafeína y nicotina, 461
- dolor craneofacial y, 431
- en trueno, 461
- hemicraneal,
 - continua, 454
 - crónica paroxística, 453
- hípnica, 460
- inducida por cobre, 665
- inducida por monóxido de carbono, 665
- inducida por óxido de etileno, 665
- monocular, 443
- pica hielo, 460
- por abuso de analgésicos, 450
- por aumento de la presión intracraneal, 462
- por diálisis, 413
- por hipotensión intracraneal, 461
- por neoplasias intracraneales, 462
- por trombosis de senos venosos, 461
- pospunción lumbar, 128
- primarias, clasificación de, 431
- profilaxis farmacológica para, 436
- profilaxis no farmacológica para, 436
- relacionada con,
 - el uso de fármacos, 665
 - la exposición a insecticidas, 665
- tensional, 431
- tipo Horton o en salvas, 452
- tipo pinchazo-sacudida, 460
- tratamiento para, 435
- trigémico autonómica, 451
- Cefalohematoma, 632
- Células
 - de Purkinje del cerebelo, 147
 - de Renshaw, 30
 - de Schwann, 9
 - dendríticas, 33
 - ependimarias, 9
 - falciformes, anemia de, 422, 793
 - gigantes, arteritis de, 408
 - gonadotropas, tumores de, 398
 - piramidales, 147
 - tirotropas, tumores de, 398
- Cerebelo
 - aspectos neuroquímicos del, 671
 - ataxias y enfermedades del, 669
 - degenerativas, 673
 - bases anatómicas del, 74
 - en la programación del movimiento, 672
 - lesiones del, 541
 - y aprendizaje sensoriomotor, 672
 - y comportamiento
 - motor, 671
 - no motor, 672
 - y funciones neuropsicológicas, 672
 - y migraña, 672
 - y percepción del tiempo, 672
- Cerebritis tuberculosa, 302
- Cerebro
 - resonancia magnética del, 107
 - y corazón, 426
- Choque medular, 642
- Ciclofosfamida, 383
- Ciclosporina, 423
- Ciencias
 - básicas biomédicas, 746
 - de la mente, 746
- Cigarrillo, 164, 188
- Ciguatoxina, 663
- Cimetidina, 486
- Cíngulo, circunvolución del, 427
- Cintura escapular, 58
- Cintura pélvica, 62
 - abductores del muslo, 62
 - aductores del muslo, 62
 - extensores del muslo, 62
 - flexores del muslo, 62
 - rotadores internos del muslo, 62
- Circuito
 - equivalente, 20
 - neuronal, fisiología sináptica y farmacología, 39
- Circulación
 - anterior, 159
 - cerebral, anatomía de la, 568
 - manejo de la, 647
 - posterior, 162
- Circunvolución angular, 79
 - y supramarginal, 79
- Cisternogramagrafía, 623
- Cisticercosis, 607
 - subaracnoidea, tratamiento de, 307
- Citoesqueleto, 4
- Citomegalovirus (CMV)
 - encefalitis por, 324
 - infección por, 279
- Clasificación de Gray, 23
- Clobazam, 223
- Clonazepam, 223, 238, 480, 486
- Clonidina, 479, 487, 798
- Clopidrogel, 180
- Cloranfenicol, 148
- Clostridium botulinum*, 663
- Coagulopatías, 793
- Cobalamina, deficiencia de, 419
- Cobre, cefalea inducida por, 665
- Cocaína, 152
 - y base de coca (basuco), 659
 - y estimulantes, 662
- Coccidioidomicosis, 266
- Codeína para dolor, 733
- Coeficiente de difusión aparente, mapa de (mapa de ADC), 591
- Cofactores, 692
- Cohorte (EC), estudios de, 806
- Colaterales de Schaffer, 39
- Colina, 380, 586
- Colinesterasa, inhibidores de la, 97
- Color
 - percepción del, 527
 - visión del, 532
- Columna
 - cervical, estenosis de la, 742
 - enfermedad degenerativa de la, 610
 - imágenes diagnósticas de la, 608
 - vertebral, aspectos anatómicos de la, 609
- Coma, 44, 145, 662
 - de origen metabólico y tóxico, 147
 - examen del paciente en estado de, 150
 - fisiopatología del, 146
 - hipoglucémico, 148
 - manejo del paciente en estado de, 153
 - movimientos en el paciente en estado de, 151
 - movimientos oculares anormales en el paciente en estado de, 152
 - por hiperglucemia, 148
 - por toxicidad con algunos medicamentos, 149
 - respuesta a la amenaza, 152
 - secundario o paro cardiorrespiratorio, 147
 - signos neurooftalmológicos del paciente en estado de, 151
- Comités de ética hospitalaria, 835
- Comparaciones, 45
- Complejo demencia/SIDA, 90, 322
 - estados clínicos del, 108
- Comportamiento, 769
 - alteraciones del, 96
 - evaluación neuropsicológica, 753
 - neurología del, 745
 - que requiere velocidad y procesamiento a nivel central, 819
 - trastornos del, 97
- Comprensión, 79
- Concentración(es), 145
 - iónicas intracelulares y extracelulares, 13
- Conciencia, 44, 145
 - contenido como componente de la, 145
 - estado de mínima, 156
 - evaluación del nivel de, 759
 - fisiología de la, 145
- Conducción
 - motora, 683
 - saltatoria de los impulsos nerviosos, 5
- Confabulación, 749
- Consentimiento informado, 834
- Contracción voluntaria, 685, 689
- Contraste de fase, 563

- Control postural
 efectos visuales sobre el, 552
 principios de, 551
- Contusiones corticales, 589
- Convulsiones
 infantiles benignas,
 asociadas a gastroenteritis, 772
 familiares, 771
 neonatales, 213, 216
 neonatales benignas, 213
 familiares, 775
 idiopáticas, 776
- Coordinación, 74
 de las extremidades, 74
 y envejecimiento, 825
 y equilibrio vestibular, 769
- Cordón espinal, degeneración combinada subaguda de, 420
- Corea, 478
- Coriomeningitis linfocitaria, virus de la, 274
- Corpúsculos de Meissner, 71
- Corteza visual primaria del lado derecho, 534
- Corticoides, 381
- Corticosteroides, 368, 424
 para enfermedad metastásica epidural, 515
 para metástasis intracraneales, 512
- Craneofaringioma, 599
- Creatina, 380
- Criptococo, meningitis por, 320
- Criptococomas cerebrales, 269
- Crisis
 atónicas, 208
 auditivas, 203
 autonómicas, 204
 convulsivas, clasificación de, 202
 epilépticas, 661
 gelásticas, 216
 gustativas, 204
 miasténica, 368
 motoras, 203
 neonatales, 231
 no clasificadas, 210
 olfatorias, 204
 orbitofrontales, 215
 parciales,
 complejas, 204
 focales, 201
 simples, 202
 primarias generalizadas, 205
 psíquicas, 204
 sensitivas, 203
 tónicas, 209
 tónico-clónicas generalizadas, 207
 uncinadas, 47
 vertiginosas, 204
 visuales, 203
- Criterios
 de inclusión-exclusión, 469
 de McDonald, 375
 de Poser, 375
- Cromatagnosia, 751
- Cromosoma 4, 105
- Cromosoma 21, 94
- Cromosoma 6p12.1, 212
- Cryptococcus neoformans*, 268
- Cuadrantopsias, 49
- Cuantos, 26
- Cuero cabelludo, lesiones del, 632
- Cuerpo(s)
 calloso, resección del, 247
 de inclusión, miositis de, 355
 de Lewy, características clínicas de la demencia por, 104
 de Negri, 280
 de Pick, 750
 de psamoma, 505
- Cuestionario de Melzack-McGill, 731, 732
- Cuidado(s)
 médico al final de la vida, 835
 paliativos, 836
- Cuneo, 146
- Curare, 26
- Curso avanzado de apoyo vital en trauma (ATLS), 627
- Curva(s)
 de las características operativas para el receptor (curvas COR), 804
 presión-volumen, 133
-
- D**
- Decorticación, 147, 151
- Dedo(s)
 abducción de los, 62
 aducción de los, 62
 extensor de los, 60
 flexor de los, 60
 pulgar, extensores del, 60
- Defecto(s)
 campimétricos, 49
 pupilar aferente (DPA), 49, 528
- Deficiencia combinada familiar, 394
- hipofisaria, 392
- Déficit
 cognitivo leve, 750
 cognitivo mínimo, 91, 93
 criterios originales, 91
 cognitivo moderado, 818
 cognitivo vascular, 100
 asociado con hemorragias cerebrales, 100
 multiinfartos, 100
 subcortical, 101
 de integración, 768
 motor, 376
 multisensorial, 826, 827
- Degeneración
 cerebelosa subaguda, 522
 corticobasal, 472
 nigro estriada, 471
- Delirio, 149, 662
 hiperactivo, 149
 hipoactivo, 149
 mixto, 149
- Delta *brushes*, 880
- Deltoides, 58
- Demencia(s), 85, 619, 711, 749, 840
 asociada a enfermedad por priones, 105
 asociada a VIH, 107
 asociada con el SIDA, 12
 clasificación etiológica de las, 90
 criterios comunes a todas las (DSM-IV), 86
 de hipotiroidismo, 89
 de Pick, 750
 de tipo frontal, 87
 degenerativas primarias, 85, 89
 diagnóstico y clasificación, 85
 frontotemporal, 87, 109, 750
 criterios para el diagnóstico clínico de la, 110
 genética, 111
 tipo afasia primaria progresiva, 109
 tipo demencia semántica, 109
 tipo frontal, 109
 por cuerpos de Lewy (DCL), 88, 103
 por déficit de vitaminas, 89
 por SIDA, características clínicas útiles para sospechar, 109
 pruebas complementarias para el estudio de las, 91
 secundarias, 89
 semántica, 87, 750
 signos de alarma, 86
 subcorticales, 102
 terapéutica no farmacológica para, 96
 tipo Alzheimer, 12, 749
 tratamiento farmacológico, específico, 97
 sintomático, 96
 vascular (DV), 89, 100, 749
 de origen cortical, 89
 subcortical, 89
- Dendritas, 5
 alteraciones en las, 821
- Depresión, 248
 o ausencia local de actividad rítmica de fondo, 865
 y esclerosis múltiple, 378
- Dermatomas corporales, 73
- Desarrollo, 757
 características principales del, 757
 continuo, 757
 de una secuencia fija, 757
 factores que afecten el, 758

- irreversible, 757
 principios del, 757
 progresivo, 757
 psicomotor, hitos del, 766
 venoso, anomalías del, 582
- Descarga
 de punta-onda de 3 Hz, 868
 electroencefalográfica rítmica subclínica del adulto (SREDA), 856
 epileptiforme focal o bilateral, 865
 rítmica theta subclínica de adultos (SREDA), 859
- Descerebración, 151
- Desipramina, 798
- Desorientación derecha izquierda, 46
- Despertar
 con confusión, 722
 trastornos del, 722
- Diabetes, 164
 insípida, 402
 y la PDIC, 348
- Diadococinesia y movimientos asociados, 769
- Diálisis
 cefalea por, 413
 complicaciones neurológicas de la, 412
 encefalopatía progresiva por, 412
 síndrome de desequilibrio por, 412
- Diazepam, 237
- Dicumarol, 148
- Dieta cetogénica, 218, 247
- Difenilhidantoína, 222
- Difteria, neuropatía por, 348
- Difusión por resonancia magnética, 591
- Dihidroergotamina, 447
- Diplopía, evaluación del paciente con, 543
- Dipping*, 145
 ocular, 152
- Disartria, 77
- Disautonomía familiar, 31
- Discinesia, 465, 473
- Disco óptico, apariencia del, 536
- Discopatía, 611
- Discrasias sanguíneas, 793
- Discriminación entre dos puntos, 74
- Disección carotídea, 171, 458
- Diseminación
 en el espacio, 586
 en el tiempo, 586
 neural, 273
- Disfonía espasmódica, 77, 480
- Disfunción
 neurológica,
 focal de origen animal, 324
 signos de, 768
 sexual, 378
- Dislexia(s), 82, 83
 específica, 83
 secundaria, 83
 sintomática, 83
- Displasia fibromuscular, 793
- Dispraxia bucofacial, 78
- Distensibilidad cerebral, 131
- Distonía, 479
 cervical, 479
 focal, 479
 del adulto, 480
 generalizada, 479
 de la infancia, 480
 hemidistonía, 480
 laringea, 480
 multifocal, 480
 segmentaria, 480
 tardía, 488
- Distrofia miotónica congénita, 362
- Distrofia muscular, 358
 congénita, 358
 de Becker, 359
 de Duchenne, 359
 de Emery-Dreifuss, 363
 facio-escápulo-humeral, 362
 miembro-cintura, 364
 miotónica, 361
 oculofaríngea, 364
- Dolor, 442, 725
 agudo, 726
 clasificación del, 726
 craneofacial, cefaleas y, 431
 crónico, 727
 de origen maligno, 727
 evaluación del paciente con, 731
 facial, 454
 causas raras de, 459
 idiopático persistente, 459
 lumbar, 737, 739
 manifestaciones clínicas y exploración física, 737
 manejo farmacológico del, 732
 neuropático, 726, 727
 referido, 459
 sistemas ascendentes y percepción consciente del, 730
 sistemas descendentes, 730
 somático, 726
 tolerancia al, 725
 tratamiento del, 731
 visceral, 726
- Domperidona, 468, 486
- Donepezilo, 98
- Dopamina, 29, 822
- Doppler carotídeo, 576
- Drepanocitosis, 793
- Duración, 684, 685
-
- E**
-
- Ecocardiografía, 785
- Ecografía abdominal, 785
- Ecuación de Nernst, 14
- Edad, cambios relacionados con la, 583
- Edema
 cerebral, 133, 141, 590
 del nervio óptico, 535
- Efecto de masa, infecciones con, 326
- Ejercicio, cefalea asociada al, 460
- Elastancia cerebral, 133
- Electrocorticografía (EcoG), 877
- Electrodos
 temporales verdaderos, 844
 y métodos especiales de registro, 877
- Electroencefalografía clínica, 843
- Electroencefalograma (EEG), 230, 785
 anormal, 861
 bases neurofisiológicas del, 843
 consideraciones técnicas, 878
 de rutina, 843
 en el recién nacido a término y en prematuros, 878
 filtros, 845
 métodos de activación del, 851
 montajes, 844
 normal,
 del adulto en vigilia, 845
 durante el sueño, 851
 prematuros,
 de 29 a 31 semanas, 879
 de 32 a 34 semanas, 880
 de 34 a 37 semanas, 880
 menores de 29 semanas, 879
 recién nacido a término, 880
- Electrólitos, 176
 manifestaciones neurológicas de problemas con, 413
- Electromiografía (EMG), 684, 688
 de fibra única, 685
- Eletriptán, 447
- Embarazo
 atención en la mujer con epilepsia, 233
 crisis convulsivas, 233
 y lactancia, 711
- Embolismo cerebral, otros factores cardíacos de riesgo para, 173
- Embriogénesis y desarrollo muscular, 352
- Empiema, 604
 subdural, 265
- Encarnizamiento terapéutico, 838
- Encefalitis, 274
 autoinmunitaria experimental, 33
 cerebritis, 604
 equina venezolana, 605
 granulomatosa, 311
 herpética, 276, 604
 japonesa, 605
 límbica, 522
 por citomegalovirus, 324
 por enterovirus V71, 605
 por papovirus JC, 605
 por virus del sarampión, 605

- Encefalomiелitis aguda diseminada, 275, 384
- Encefalopatía, 322
- de Gerstmann-Straussler-Scheinker, 107
 - epiléptica mioclónica temprana, 214
 - epiléptica temparana con actividad-supresión, 214
 - espongiforme transmisible, 293
 - hipóxico-isquémica, 791
 - mioclónica temprana, 214
 - mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un evento cerebrovascular (Melas), 358
 - por VIH, 322
 - progresiva por diálisis, 412
 - urémica crónica, 411
 - viral, 322
- Encoches frontales, 880
- Enderezamiento
- caudoapical, 762
 - de la cabeza, 764
 - de miembros inferiores y tronco, 763
- Endoprótesis, colocación de, 167
- Enfermedad
- articular facetaria y uncovertebral, 611
 - aterosclerótica,
 - de arterias vertebrales, 172
 - de vasos extracraneales, 168
 - de vasos intracraneales, 165
 - intracraneal, 165
 - intracraneal de vasos pequeños, 167
 - carotídea,
 - asintomática, 168
 - aterosclerótica, 168
 - sintomática, 168
 - causada por espiroquetas, 287
 - cerebrovascular (ECV), 159, 326, 568, 661, 789, 812, 827
 - clasificación de la, 163
 - después del primer año de vida, 792
 - en el periodo neonatal, 791
 - enfoque inicial del paciente con, 575
 - hemorrágica, 180, 794
 - hemorrágica en el recién nacido, 791
 - isquémica, 163
 - isquémica de origen embólico, 172
 - isquémica de origen trombótico, 163
 - coronaria, 173
 - de Alexander, 7, 387
 - de Alzheimer, 31, 32, 85, 93, 813
 - elementos básicos para el diagnóstico de, 94
 - epidemiología de, 94
 - genética en la, 95
 - de Behçet, 408
 - de Bourneville, 782
 - de Charcot-Marie-Tooth, 10
 - de Creutzfeldt Jakob, 106, 294
 - iatrogénica, 296
 - variante de la (vECJ), 296
 - de Cushing, 398, 399
 - de Dejerinne-Sottas, 340
 - de Denny-Brown, 340
 - de Devic, 385
 - de Fabry, 794
 - de Gegenhalten, 64
 - de Huntington, 31, 105, 478
 - alteraciones neurocognitivas en, 105
 - de Kennedy, 371
 - de Krabbe, 387
 - de la médula espinal, 328
 - de la mielina, 373
 - de la motoneurona, 369
 - de la unión neuromuscular, 364
 - de Lafora, 207
 - de las vacas locas, 106
 - de Lyme, 292
 - de Machado-Joseph, 678
 - de Marburg, 373
 - de Marchiafava-Bignami, 386
 - de McArdle, 356
 - de Morvan, 340
 - de Moschowitz, 422
 - de moyamoya, 793
 - de Parkinson, 12, 29, 102, 811
 - cirugía funcional para la, 468
 - factores de riesgo para desarrollar demencia en, 103
 - idiopática, 466
 - de Pick, 87
 - de Sheehan, 599
 - de Tauri, 356
 - de Tay-Sachs, 387
 - de Von Hippel-Lindau, 787
 - de Von-Recklinghausen, 779
 - degenerativa de la columna, 610
 - del nervio periférico, 337
 - del sueño, 310, 311
 - desmielinizante, 373
 - dismielinizante, 386
 - hepática, hipertensión intracraneal relacionada con, 141
 - hidatídica, 307
 - lacunar, 167
 - metabólica, 794
 - metastásica epidural,
 - cirugía para, 516
 - radioterapia para, 515
 - metastásica espinal epidural, 514
 - mitocondrial, 794
 - muscular, 352
 - neurológica,
 - más común, epidemiología de, 808
 - y unidad neurovascular, 11
 - neuromuscular, 337
 - parasitaria del SNC, 302
 - por priones, 293
 - por protozoarios, 309
 - renal o hepática, 711
 - reumatológica, manifestaciones neurológicas de, 406
 - sistémica, manifestaciones neurológicas de, 405
 - valvular cardíaca, 173
 - vascular sistémica, 789
- Enolasa neuronoespecífica, 147
- Ensayos clínicos experimentales, 807
- Entamoeba histolytica*, 311
- Enterovirus, meningitis por, 273
- Entesopatías del ligamento longitudinal posterior, 611
- Envejecimiento
- bioquímica del, 822
 - cambios cognitivos, 818
 - cambios electroencefalográficos, 819
 - cambios electrofisiológicos, 823, 824
 - cambios en imágenes por resonancia magnética, 820
 - cambios fisiológicos, 819
 - cambios gammagráficos, 820
 - cambios morfológicos, 823, 824
 - coordinación y, 825
 - desempeño verbal, 818
 - función mental, 818
 - neurología del, 817
 - normal del sistema nervioso central, 818
 - normal del sistema nervioso periférico, 822
 - reflejos y, 825
 - sensibilidad y, 822
 - sueño y, 706
- Envenenamiento por mordedura de serpiente, 666
- Ependimoma, 596
- Epidemiología clínica, 803
- Epilepsia(s), 201, 619, 808, 866
 - benigna de la infancia, 769
 - con paroxismos occipitales, 773
 - con puntas centrotemporales, 210, 773
 - benigna focal del lactante, 771
 - benigna focal del niño mayor, 773
 - benigna generalizada, 775
 - clasificación de, 210
 - con afasia adquirida, 217
 - con ausencias mioclónicas, 214
 - con crisis tónico-clónicas exclusivas, 778
 - con punta continua durante el sueño, 217
 - con puntas occipitales, 210
 - conducir vehículo de motor, 249
 - del lóbulo,
 - occipital, 216
 - parietal, 215
 - temporal, 215

- diagnósticos diferenciales en, 217
 el colegio, 249
 en el adulto mayor, 234
 en niños, 230
 extratemporal, 246
 focal,
 benigna de la infancia (no familiar), 772
 infantil con puntas en línea media durante el sueño, 772
 o parcial, 872
 focales parciales, 210
 o localizadas de tipo idiopático, 210
 o localizadas de tipo sintomático, 211
 frontal, 215
 generalizadas,
 de tipo idiopático, 211
 de tipo sintomático, 214
 de tipo sintomático o criptogénico, 213
 herencia, 249
 identificación de los pacientes para cirugía de, 241
 imágenes en, 242
 manifestaciones psiquiátricas, 248
 mesial temporal, 215
 migraña y, 445
 mioclónica,
 astática, 214
 con fibras rojas rasgadas (MERRF), 357
 grave de la infancia, 217
 juvenil, 212, 778
 parcial,
 continua crónica de la infancia, 211
 refractaria, 241
 primaria de la lectura, 211
 pronóstico en cirugía de, 246
 que no se pueden clasificar como focales o generalizadas, 216
 refractaria, 239
 idiopática, 241
 imágenes en, 243
 rolándica, 210, 773
 benigna o con puntas centrotemporales, 232
 televisión y videojuegos, 249
 temporal mesial, 246
 tónico-clónica del despertar, 213
 tratamiento de la, 218
 tratamiento en el niño con diagnóstico de, 231
 y crisis únicas, 228
 y embarazo, 233
 Episodio
 agudo, manejo del, 175
 isquémico transitorio, 169
 Equilibrio
 postura y, 550
 potencial de, 12, 14
 Equinococosis, 307
 Ergotamina, 447
 Error estadístico, 804
 Escala
 de coma de Glasgow (GCS), 631
 de Glasgow, 153
 FOUR, 154
 global de deterioro (GDS), 88
 modificada de Hoehn y Yahr, 466
 verbal numérica, 731
 visual análoga, 731
 Esclerodermia, 410
 Esclerosis
 concéntrica de Baló, 386
 lateral amiotrófica, 369, 840
 variantes de la, 370
 lateral primaria, 370
 mesial del lóbulo temporal, 243
 múltiple, 12, 33, 129, 373, 584, 809
 aspectos clínicos, 375
 aspectos inmunológicos, 374
 cambios cognitivos y neuropsiquiátricos, 378
 criterios diagnósticos, 375
 de recaída y remisión (RR), 375
 discapacidad, 375
 factores ambientales, 374
 factores genéticos, 374
 funciones cognitivas, 378
 primariamente progresiva (PP), 375
 resonancia magnética para, 375
 secundariamente progresiva (SP), 375
 síndrome clínico aislado, 379
 síntomas paroxísticos, 378
 síntomas urinarios, 378
 tipo SP, 382
 progresiva de tipo sistémica, 410
 tuberosa (ET), 782
 Escopolamina, 152
 Escritura, 81
 Esfuerzo cognitivo, alteraciones del, 747
 Esímulo
 cinético, 48
 estático, 48
 Espacio de Virchow-Robin, 122, 584
 Espasticidad, 377
 Espectroscopia, 591
 por resonancia magnética, 246, 586
 Espiroquetas, enfermedades causadas por, 287
 Espondilodiscitis, 614
 Espondilolisis, 612
 Espondilolistesis, 612
 Espondilosis *deformans*, 610
 Esquistosomiasis, 308
 Estabilidad espinal, 641
 Estado
 convulsivo, 237
 mioclónico, 236
 de conciencia, 44
 mínima, 840
 de mal epiléptico (EME), 235
 tónico-clónico, atención del paciente, 237
 emocional, 46
 epiléptico,
 generalizado de ausencias, 236
 parcial complejo, 236
 parcial simple, 236
 tónico-clónico generalizado, 236
 mental, 824
 seudobulbar, 167
 vegetativo, 154, 839
 permanente, 154
 persistente, 154
 Estenosis de la columna cervical, 742
 Estereognosia, 74
 Esteroides, 139
 para absceso cerebral, 265
 para meningitis,
 bacteriana, 261
 tuberculosa, 301
 Estimulación
 cerebral profunda (ECP), 469
 doble simultánea, 74
 nerviosa eléctrica transcutánea, 736
 pupilar repetitiva y alterna, 49
 repetitiva, 685
 talámica, 476
 Estimulador cerebral, 247
 Estimulantes, 658
 cocaína y, 662
 Estímulo
 aferente primario, 727
 nociceptivo, integración espinal del, 729
 Estriado, 465
 Estudio(s)
 AFFIRM, 384
 BENEFIT, 379
 CHAMPS, 379
 de casos y controles (CC), 806
 de incidencia, 808
 de investigación, diseño de, 805
 de prevalencia, 807
 neurofisiológicos, 646
 Estupor, 44
 Etanol para temblor esencial, 474
 Etileno, cefalea inducida por óxido de, 665
 ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group*), 379
 Etosuximida, 223
 para epilepsia, 232
 Eutanasia activa y pasiva, 837
 Evaluación neurológica, 631
 Evento cerebrovascular, 413
 cerebeloso, presentaciónseudolabérintica de un, 554

isquémico,
 agudo, diagnóstico y tratamiento
 del paciente con, 174
 prevención de nuevo, 178
 Eventos no epilépticos, 217
 Exactitud, 804
 Examen
 fundoscópico, 533
 mental, 43
 motor, 57
 neurológico, 43
 neurooftalmológico, 532
 oculomotor, 533, 537
 pupilar, 152
 Excitabilidad y potencial de acción, 12
 Exploración motora, 768

F

Facies de luna llena, 398
 Facomas, 784
 Farmacología, variaciones en la, 820
 Fármacos
 cefalea relacionadas con el uso de, 665
 no psicoestimulantes, 798
 para miopatía tóxica, 356
 parkinsonismo inducido por, 664
 psicoestimulantes, 797
 Fascículo longitudinal medio, 377
 Fase de resolución, 442
 Fatiga, 378
 Felbamato, 223
 Fenilbutazona, 148
 Fenitoína, 222, 238
 Fenobarbital, 222
 para temblor esencial, 475
 Fenómeno
 de depresión de Leao, 438
 de rebote, 75
 de Tulio, 541
 de Uhthoff, 529
 Fibras
 musculares, 352
 nerviosas, características de, 729
 Fibrosis muscular, 823
Filum terminale, 638
 Fístulas durales, 186
 FK506, 423
 Flexión dorsal del pie, 763
 Flexores de la muñeca, 59
 Flujo sanguíneo cerebral, 132, 572
 Flumazenil, 153
 Fluoxetina, 479, 486
 Fondo de ojo, 49, 152
 Foramen oval, 173
 permeable, 440
 Forias, 543
 Fosfenitoína, 226, 238

Fotoestimulación (FE), 854
 Fotoestrés, 49
 Fractura(s), 586
 de Jefferson, 639
 de la base del cráneo, 633
 de los apaleadores de arcilla, 640
 del ahorcado, 640
 deprimidas, 632
 lineales, 632
 Frovatriptán, 447
 Fuelle del brazo, 763
 Fuerza, 760
 muscular, 57, 768
 Función pupilar, 457
 Futilidad médica, concepto de, 838

G

GABA (ácido γ -aminobutírico), 29
 Gabapentina, 224, 379
 para dolor, 735
 para insomnio, 715
 para migraña, 448
 para temblor esencial, 475
 Galactiramer, acetato de, 374, 383
 Galantamina, 98
 Gammopatía monoclonal de significado
 indeterminado, 347
 Gangliocitomas, 597
 Gangliogliomas, 597
 Gastroenteritis, convulsiones infantiles
 benignas asociadas a, 772
 Gateo, 768
 cuadrúpedo, 765
 Giba de búfalo, 398
 Glándula pineal, tumores de la, 598
 Glaucoma agudo de ángulo cerrado, 529
Glia limitans, 7
 Glicerol, 138
 Glioblastoma multiforme, 495, 503, 595,
 596
 Gliomas
 de alto grado de malignidad, 501
 de bajo grado de malignidad, 498
 Gliomatosis *cerebri*, 596
 Globulinas, 424
 Glucosa, 124, 176
 Glutamato, 28
 estabilizador de, 99
 monosódico, 664
 Gnosis, 46
 digital, 768
 Grafestesia, 74
 Granulomatosis
 de Wegener, 407
 linfoide, 408
 Grupos musculares, exploración de los
 diferentes, 58

H

Habla
 vacía, 751
 y lenguaje, 77
 Haloperidol, 150, 479
 Hamartomas, 784
 Haz o fascículo espinocerebeloso
 anterior, 552
 lateral, 552
 Helmintos, enfermedades producidas por,
 302
 Hemangioblastoma, 601
 cerebeloso, 601
 cervical, 617
 Hematoma
 epidural, 587
 agudo, 633
 intracerebral, 634
 intraparenquimatoso, 589
 subdural, 412, 587
 agudo, 634
 subgaleal, 632
 Hemianopsia homónima, 49
 congrua (congruente), 49
 incongrua (no congruente), 49
 y heterónima, 50
 Hemicraniectomía, 139
 Heminégligencias, 747
 Hemisferectomía, 246
 Hemofilia, 794
 Hemoglobinopatías, 421
 Hemorragia
 cerebelosa, 182
 del núcleo caudado, 182
 del putamen, 182
 del tallo encefálico, 182
 hipertensiva, 577
 intraaxial o intraparenquimatosa (IP),
 577
 intracerebral primaria, 180
 intracerebral secundaria, 184
 al uso de medicamentos, 184
 intraventricular, 589
 lobar, 181
 subaracnoidea, 129, 187, 461, 559,
 577, 578, 588
 prevención y tratamiento de las
 convulsiones, 190
 tratamiento del resangrado, 190
 tratamiento del vasospasmo, 190
 tratamiento endovascular, 191
 talámica, 182
 vítrea, 529
 Hendidura sináptica, 23
 Herbicidas, 653
 Hernia
 central, 147
 cerebral,

- central, 135
 del uncus, 147
 síndromes de, 135
 uncal, 135
 de las amígdalas cerebelosas, 136
 del cíngulo, 136
 transtentorial, 44
- Heroína, neurotoxicidad mediada por, 659
- Herpes, 458
- Herpes humano, infección por virus
 6 (HHV-6), 279
 7 (HHV-7), 280
 8 (HHV-8), 280
- Hidratación y alimentación, suspensión de la, 838
- Hidrocefalia de presión normal (HPN), 90, 111
- Hidrocodona para dolor, 733
- 5-hidroxitriptamina (5-HT), 30
- Higroma, 588
- Hiosciamina para esclerosis múltiple, 378
- Hiperalgia, 728
- Hipercalcemia, 417
- Hipercapnia, 628
- Hipercolesterolemia, manejo de la, 178
- Hiperglucemia, 628
 coma por, 148
- Hiperintenso, 561
- Hiperlipidemia, 164
- Hipermagnesemia, 417
- Hipernatremia, 414
- Hiperosmias, 47
- Hiperostosis, 504
 idiopática difusa esquelética (HIDE), 611
- Hiperplasia hipofisaria, 396
- Hiperpotasemia, 416
- Hiperprolactinemia, 399
- Hipersensibilidad, vasculitis por, 407
- Hipersincronía hipnagógica, 859
- Hipersomnias de origen central, 719
- Hipertensión
 arterial, 164, 189
 tratamiento de la, 183
 intracraneal, 131, 497, 559
 fisiopatología de la, 133
 idiopática, 140, 536
 manejo de la, 183
 manifestaciones clínicas del paciente con, 134
 relacionada con enfermedad hepática, 141
 tratamiento del paciente con, 136
- Hipertermia, 628
- Hipertiroidismo central, 400
- Hipertonía, 64
- Hiperventilación, 138, 629, 827, 851
 central neurogénica, 136, 150
- Hipo, 151
- Hipocalcemia, 417
- Hipocampo
 área CA-1 del, 147
 CA 1 Y CA 4 del, 148
- Hipocapnia, 628
- Hipocretina, 704, 719
- Hipófisis, 391
 anterior, enfermedades de la, 393
 anterior, regulación de la, 392
 posterior, enfermedades de la, 401
- Hipofisitis linfocitaria, 395
- Hipofosfatemia, 417
- Hipoglucemia, 628
- Hipointenso, 561
- Hipomagnesemia, 417
- Hiponatremia, 401, 415, 628
- Hipopituitarismo, 393
 congénito, 394
 terapia de reemplazo hormonal en, 395
- Hipopotasemia, 416
- Hipotensión, 628
 intracraneal, cefalea por, 461
- Hipotermia, 139, 148
- Hipótesis, 804
- Hipotonía, 64
- Hipoventilación obstructiva, 715
- Hipoxia, 628
- Hipsarritmia, 871
- Histamina, 146
- Histoplasmosis, 267
- Homocistinuria, 794
- Hongos
 infecciones por, 266, 608
 intoxicación por, 664
 meningitis por, 320
- Hormona antidiurética (ADH), 401
- HSV-1 y HSV-2, infección por, 276
- Huntingtina, 478
-
- Ictiotoxismo, 663
- Imágenes
 brillantes, 586
 diagnósticas,
 de la columna, 608
 en neurorradiología, 557
 DTI, 591
- Impulso
 doloroso, transmisión del, 729
 nervioso, conducción saltatoria de, 5
- Inatención, 747
- Indometacina, 460
- Infancia, epilepsias benignas de la, 769
- Infarto
 cerebral en el recién nacido a término, 791
 como consecuencia de una migraña, 444
 estratégico, 100
- venoso, 576
 y penumbra en la enfermedad cerebrovascular, 571
- Infección
 a nivel orbitario, 457
 neurológica, 424
 por amebas, 311
 por arbovirus, 284
 por bacterias, 255
 por citomegalovirus (CMV), 279
 por hongos, 266
 por HTLV-1, 284
 por retrovirus, 284
 por virus, 270
 de Epstein-Barr (EBV), 278
 de la rabia, 280
 de varicela zóster, 278
 del grupo herpes, 275
 diseminación, 272
 herpes humano 6 (HHV-6), 279
 herpes humano 7 (HHV-7), 280
 herpes humano 8 (HHV-8), 280
 JC, 282
 vías de entrada, 272
- viral, 605
 del sistema nervioso, fisiopatología de la, 270
 y procesos inflamatorios espinales, 614
- Inflamación a nivel de la órbita, 457
- Información
 concepto de, 746
 T1, 560
 T2, 560
- Infraespinoso, 58
- Inhalantes (solventes), 661
- Inhibidores
 de la COMT, 468
 selectivos de MAO-B, 468
- Inmunidad innata, 32
- Inmunización, 282
- Inmunoglobulina
 G, 383
 intravenosa, 368
- Inmunoprofilaxis, 262
- Inmunosupresión a largo plazo, 423
- Insecticidas, 651
 cefalea relacionada con la exposición a, 665
- Insecto, características del, 666
- Insomnio, 704, 707, 825
 familiar letal, 297
 fármacos para tratamiento del, 711
 fatal familiar (IFF), 107
 tratamiento farmacológico del, 710
 tratamiento no farmacológico del, 709
- Insuficiencia
 cardíaca, 173
 hepática fulminante, 141
- Ínsula, 427

Intensidad dolorosa, técnicas para evaluación de, 733
 Interacciones efápticas, 21
 Interferón, 382
 -β, 382
 eficacia en esclerosis múltiple tipo RR, 382
 anticuerpos neutralizantes contra el, 383
 efectos secundarios del tratamiento con, 383
 Intoxicación
 alimentaria, complicaciones neurológicas de la, 663
 por carnes procesadas, 664
 por hongos, 664
 por peces, 663
 Intubación orotraqueal, 629
 Invasión tisular, 272
 Irritación cortical, 497
 Isoenzima creatinincinasa, 148
 Isquemia cerebral, 11
 IX par, examen del, 57

J

Jitter, 686
 Juicio, 45, 145

K

K⁺, rectificadores anómalos del, 17
 Ketamina, 238
 Kuru, 106, 294

L

Lactante
 reflejos del, 765
 valoración motora, 765
 valoración neurológica del, 764
 Lamotrigina, 224, 448, 715
 Latencia, 684
 Lectura, 79, 81
 Lenguaje, 46, 78, 672
 agramatical, 78
 desarrollo del, 767
 evaluación del, 766
 habla y, 77
 telegráfico, 78
 Lentificación
 del ritmo alfa (α), 819
 difusa bilateral, 820
 focal en las regiones temporales, 820
 Lesión(es)
 axonal difusa (LAD), 589, 634
 cerebral(es)
 anterior, 80
 que producen efecto de masa, 325

 sin efecto de masa, 326
 del cuero cabelludo, 632
 del núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medio (riFLM), 542
 del puente, 542
 del tallo, 541
 extraaxiales, 598
 focales, 632
 intraaxiales, 589
 intracraneales, 633
 primarias, 589
 del tallo, 589
 quiasmáticas, 532
 apoplejia hipofisaria, 532
 cefalea, 532
 secundarias a tumores hipofisarios, 532
 síntomas oculomotores, 532
 síntomas visuales, 532
 secundarias, 590
 vasculares, 591
 hemorrágicas, 576
 Leucodistrofia, 386
 fibrinoide, 387
 Leucoencefalopatía
 multifocal progresiva, 283, 327, 385, 605
 vascular, 750
 Levetiracetam, 225, 486
 Levodopa, 467
 Ley
 de Ohm, 20
 de Pitres, 82
 de Ribot, 82
 Lidocaína para dolor, 736
 Linfocitos
 B y respuesta humoral intratecal, 34
 T CD4⁺, 34
 T8 y T4, 374
 Linfoma, 328, 458, 600
 primario del sistema nervioso central, 326, 507
 Lipofuscina, 4, 822
 Líquido cefalorraquídeo, 121, 131
 absorción del, 123
 análisis del, 785
 anormalidades del, en diferentes enfermedades, 128
 aspecto, 123
 ausencia de, 128
 características de la superficie ventricular que determinan el flujo del, 122
 celularidad, 123
 circulación y absorción, 122
 color, 123
 composición normal del, 122
 drenaje de, 139
 estudio del, 123

 fisiología del, 121
 flujo de, en los ventrículos, 122
 formación y composición, 121
 importancia de las meninges en la circulación del, 122
 movimiento del, en los espacios subaracnoideo craneal y espinal, 123
 presión, 123
 pruebas de presión y circulación del, 113
 secreción de, 121
 Líquidos, 176
 Lisinopril, 449
 Lisosomas, 4
 Listeria, infección por, 320
 Litio, 148
 carbonato de, 453
 Lóbulo
 floculonodular, 74
 interior, 74
 occipital dominante, porción medial del, 82
 posterior, 74
Locus ceruleus, 145
 Logorrea, 751
 Lorazepam, 237
 LSD, 152
 Lugar, 44
 Lupus eritematoso sistémico (LES), 409, 792

M

Macroadenoma infiltrante, 397
 Macrófagos, 33
 Mal de Pott, 298, 299
 Malformaciones
 arteriovenosas, 185, 580
 durales, 186, 581
 cavernosas, 186, 581
 vasculares, 184, 580, 794
 cerebrales, 578
 piales, 580
 Maltasa ácida, deficiencia de, 356
 Manganeso, 656
 Maniobra
 antigravitatoria, 58
 de Dix-Hallpike, 549
 de Epley, 550
 de Jendrassik, 66
 de Queckenstedt, 123
 de Sellick, 629
 talón-oreja, 763
 Manitol, 137
 Mano en ángulo recto, 763
 Mapeo cerebral, 746
 Marcadores tumorales, 125
 Marcha, 70, 74, 768, 769
 a pequeños pasos, 70

- apraxia para la, 70
- atáxica, 70
- distrófica, 70
- en estepaje, 70
- en tándem, 553
- espástica, 70
- hemiparética, 70
- Parkinsoniana, 70
- primaria, 762
- Marihuana
 - alucinógenos y, 663
 - neurotoxicidad mediada por, 660
- Medicina
 - alternativa y complementaria, 798
 - nuclear, aplicaciones de los estudios de, 619
- Medición de la frecuencia en epidemiología, 807
- Médula
 - espinal,
 - complicaciones de la, 521
 - enfermedades de la, 328
 - ósea, trasplante de, 425
- Meduloblastoma, 508, 597
- Melanina, 4
- Melanoma, 458
- Melas (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un evento cerebrovascular), 358
- Melatonina, 453, 723
- Memantina, 99
- Membrana
 - basal, 11
 - composición de la, 11
 - neuronal, propiedades de la, 12
- Memoria, 34, 35, 44, 145
 - aprendizaje y, 818
 - auditiva, 768
 - clasificación de los diferentes tipos de, 96
 - de trabajo, 45
 - episódica, 45
 - procedimental, 45
 - semántica, 45
 - tipos de, 748
 - visual, 768
- Meningioma, 494, 504, 598
 - clasificación de, 495
 - petroclival izquierdo, 599
- Meningitis
 - bacteriana, 319
 - quimioprofilaxis para, 261
 - resistencia a antibióticos, 260
 - uso empírico de antibióticos, 260
 - con mielitis transversa aguda, 275
 - en el neonato, 257
 - en el paciente,
 - con VIH/SIDA, 318
 - geriátrico, 257
 - inmunosuprimido, 257
 - linfomatosa, 321
 - neoplásica, 516
 - otras causas en el adulto, 257
 - por arbovirus, 273
 - por criptococo, 320
 - por enterovirus, 273
 - por hongos, 320
 - por parásitos, 321
 - por VIH, 319
 - por virus de la parotiditis, 274
 - sifilítica, 290
 - tuberculosa, 298
 - viral, 273, 319
 - y ventriculitis, 603
- Meningoencefalitis amebiana primaria, 311
- Meperidina para dolor, 734
- Meralgia parestésica, 352
- Mercurio, 656
- Mesencéfalo, lesiones del, 542
- Mesulam, 82
- Metacromática, 386
- Metadona para dolor, 734
- Metales, 654
- Metástasis, 601
 - a plexos nerviosos, 519
 - de carcinoma de páncreas, 618
 - intracraneales, 510
 - cirugía para, 513
 - quimioterapia para, 513
 - radiocirugía para, 513
 - radioterapia para, 513
 - leptomeningeas, 516
- Metilfenidato, clorhidrato de, 798
- Metilprednisolona, 381
 - para neuritis óptica, 376
- Metisergida, 453
- Metoclopramida, 486
- Metoprolol para temblor esencial, 475
- Metotrexato, 383
- Miastenia
 - congénita, 366
 - generalizada, 366
 - grave, 26, 31, 365
 - oftalmoplejía en el paciente con, 544
 - juvenil, 366
 - neonatal, 366
 - ocular, 366
- Micobacterias, infecciones por, 319
- Microglia, 9, 31
- Micrografía, 466
- Midazolam, 239
- Mielina
 - enfermedades de la, 373
 - proteínas específicas de la, 380
 - y vainas de mielina, 6
- Mielinólisis pónica, 386, 425
- Mielinopatía, 651
- Mielitis, 274
 - transversa, 615
 - idiopática, 742
 - transversa aguda
 - con meningitis, 275
 - sin meningitis, 275
- Mieloma osteoesclerótico, 347
- Mielopatía
 - aguda, 741
 - asociada a HTLV-1, 329
 - asociada al VIH, 329
 - vacuolar, 328, 329
- Migraña, 436
 - acompañada de estupor, 444
 - basilar, 443, 672
 - cerebelo y, 672
 - clasificación de, 437
 - complicaciones de la, 444
 - confusional, 444
 - crónica, 444
 - diagnóstico de, 439
 - estado de, 444
 - fármacos específicos para, 446
 - fármacos no específicos, 445
 - fases de la, 440
 - fisiopatología de, 437
 - hemipléjica, 443
 - familiar, 673
 - oftalmopléjica, 443
 - retiniana, 443
 - tratamiento, 445
 - tratamiento agudo de la, 445
 - tratamiento profiláctico para, 447
 - variantes de la, 443
 - y epilepsia, 445
 - y trastornos afectivos, 445
- Miniexamen mental, 47
- Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), 709
- Miocimia del oblicuo superior, 549
- Mioclonía, 207, 482
 - clasificación etiológica de, 484
 - medicamentos y tóxicos relacionados con, 485
- Mioclono
 - epiléptico, 485
 - esencial, 483
 - fisiológico, 483
 - negativo, 485
 - sintomático, 485
- Miopatía(s), 330, 689, 691
 - asociada con el uso de fármacos, 330
 - asociada con VIH, 330
 - mitocondriales, 357
 - puras, 358
 - necrosantes e inflamatorias, 353
 - relacionadas con trastornos,
 - de la glucólisis, 356
 - del metabolismo de lípidos, 356
 - metabólicos, 356

- secundarias a trastornos endocrinos y de electrolitos, 356
tóxicas, 355
- Miositis de cuerpos de inclusión, 355
- Mirada
desviación escualizada (oblicua) de la, 541
en sesgo, 146
- Mitocondrias, 4
- Mitoxantrona, 383
- Modafinil, 720
- Monitoreo videoelectroencefalográfico, 241
- Monoaminoxidasa (MAO), 822
- Mononeuritis múltiple, 330
- Mononeuropatía
múltiple, 344, 407
urémica, 413
- Montaje, 844
bipolar anteroposterior con electrodos T1 y T2, **846**
laplaciano, **845**
promedio o *average*, **845**
recomendado, **879**
referencial a oreja, **845**
transverso bipolar, **845**
- Mordedura de serpiente, envenenamiento por, 666
- Morfina para dolor, 733
- Motoneurona, enfermedades de la, 369
- Motricidad
fina, 768
gruesa, 768
- Movimientos
anormales inducidos por medicamento (MAIM), 486
de muñeca u oculocefálicos, 51
de seguimiento, 51
de vergencia, 51
en bloque, 769
involuntarios, 465
oculares, 49, 75, 377, 457
clasificación de los, 538
de seguimiento, 540
relacionados con el sistema vestibular, 541
oculares anormales, 544
no nistágmicos, 548
oculares sacádicos, 538
examen de, 538
importancia del cerebelo en los, 539
oculocefálicos, 152
optocinéticos, 51
rápidos alternados, 75
sacádicos, 50
exploración de, 51
fisiología y anatomía de los, 539
vestibulares, 51
- Mucormicosis, 321
- Muerte
cerebral, 156, 623, 838
criterios según la *American Academy of Neurology*, 155
digna, 836
- Muñeca, extensores de la, 60
- Músculos
del cuello, 58
masticatorios, 52
- Mutismo psiquiátrico, 81
-
- N**
- Na⁺, canales de, dependientes de voltaje, 17
- Nadolol para temblor esencial, 475
- Naloxona, 153
- Naratriptán, 446
- Narcolepsia, 704, 719
- Natalizumab, 384
- Nefazadona, 486
- Neoplasia, 129
endocrina múltiple, 396
intracraneal, cefalea por, 462
- Nervio
acústico, 54
coclear, 54
cubital,
atrapamiento del, 351
en el codo, 689
espinal, 57
exploración clínica, 57
facial, 54
exploración clínica del, 54
lesiones del, 54
femoral cutáneo lateral, atrapamiento del, 352
glossofaríngeo, 56
hipogloso, 57
exploración clínica, 57
mediano, compresión del, 689
neumogástrico, 56
olfatorio, 47
óptico, 47
edema del, 535
periférico, enfermedad del, 337
peroneal, 690
radial, atrapamiento del, 352
tibial, 690
trigémino,
fascículos del, 52
inervación cutánea del, 53
vago, estimulador del, 247
vestibular, 56
- Neuralgia, 455
de Sluder y de Charlin, 456
del nervio intermedio, 456
del trigémino, 455
glossofaríngea, 456
occipital, 456
posherpética, 458
supraorbitaria, 456
- Neurinoma del nervio acústico, 600
- Neuritis óptica, 376, 420, 529
- Neuroacantosis, 478
- Neurobiología del consumo de sustancias psicoactivas, 658
- Neurociencias
cognitivas, 746
fundamentos de, 1
- Neurocirugía funcional para temblor esencial, 476
- Neurocisticercosis, 302
parenquimatosa, tratamiento de, 306
- Neurocitoma central, 597
- Neuroconducción, 683, 688
sensitiva, 684
- Neuroendocrinología, 391
- Neuroepidemiología, 803
- Neuroética, 831
- Neurofibromas, 780
- Neurofibromatosis, 779
- Neurofilamentos, 4
- Neurofisiología clínica, 683
- Neuroglia, 7, 31
- Neuroimágenes, 231
- Neuroinflamación, 405
- Neuroinmunología, 31
- Neurología
clínica, situaciones especiales en, 838
del comportamiento, 745
trastornos estudiados por la, 747
del envejecimiento, 817
- Neuromielitis óptica, 7, 385
- Neurona(s), 1
canónica, componentes estructurales de una, 3
criterios de clasificación y tipos de, 2
- Neuronopatía, 651
sensorial subaguda, 522
- Neurooftalmología, 527
- Neurooncología, 493
- Neuropatía(s), 689
abordaje clínico del paciente con, 339
adquiridas, 341
autonómica, 344
relacionada con VIH, 349
axonal motora aguda, 345, 346
con compromiso autonómico, **341**
craneales, 344
de Charcot-Marie-Tooth, 339, 340
de cuidado crítico, 350
del tronco, 344
desmielinizantes, **341**
diabética, 341
dolorosas, **340**
en paciente infectado con VIH, 348
focal, 689
hereditarias, 339

- con tendencia a la parálisis, 340
 - menos frecuentes, 341
 - motoras y sensoriales (NHMS), 339
 - sensoriales y autonómicas, 340
 - hiperglucémica e inducida por tratamiento de diabetes, 344
 - infecciosas, 348
 - inflamatorias desmielinizantes, 345
 - motoras puras, 340
 - observadas en paciente con infección por VIH, 349
 - óptica, 529
 - compresiva e infiltrativa, 530
 - isquémica anterior, 530
 - paraneoplásica sensorial, 351
 - periférica, 329, 413, 662
 - simétrica distal, 329
 - por amiloide, 341, 343
 - por atrapamiento, 351
 - por difteria, 348
 - por nitrofurantoína, 350
 - por sarcoidosis, 351
 - producida por el uso de agentes quimioterapéuticos, 350
 - sensoriales, 350
 - puras, **340**
 - Neuropediatría, 757
 - Neuropéptidos, 31
 - Neuroplasticidad, 730
 - Neuroprotección, 31
 - Neuropsicología, áreas examinadas con mayor frecuencia en, **754**
 - Neurorradiología
 - aspectos anatómicos, 564
 - estudios de, 785
 - imágenes diagnósticas en, 557
 - Neurosífilis, 289, 319
 - asintomática, 290
 - diagnóstico de, 291
 - e infección por VIH, 292
 - Neurotoxicidad, 31
 - de acuerdo al tipo de sustancia, 659
 - mediada por,
 - anfetaminas, 661
 - cocaína y base de coca (basuco), 659
 - heroína, 659
 - marihuana, 660
 - nicotina, 660
 - productos inhalantes (solventes), 661
 - sustancias alucinógenas, 660
 - Neurotoxicología, 651
 - Neurotransmisión en el sistema nervioso, 21
 - Neurotransmisores
 - almacenamiento de los, 24
 - clásicos, características de los principales, **24**
 - clásicos, receptores para los principales, **27**
 - liberación de los, 24
 - más importantes en la práctica clínica, 28
 - síntesis de, 23
 - síntesis de almacenamiento, liberación y metabolismo, 23
 - terminación de la señal de los, 28
 - Nicotina, 658
 - neurotoxicidad mediada por, 660
 - Niño
 - con epilepsia, evaluación diagnóstica del, 230
 - en edad preescolar y escolar, valoración neurológica del, 766
 - valoración neurológica del,
 - abstracción, 767
 - atención, 768
 - escritura, 768
 - gnosis digital, 768
 - identificación de colores, 768
 - identificación de la figura corporal, 767
 - lateralidad, 767
 - lectura, 768
 - memoria auditiva, 768
 - memoria visual, 768
 - Nistagmo, 544
 - de Brums, 548
 - de dirección fija, 547
 - de fijación, 545
 - de fijación adquirido, 546
 - de fijación congénito, 546
 - latente, 546
 - disociado y combinación de nistagmos, 548
 - en niños, 548
 - epiléptico, 548
 - evocado por la mirada, 547
 - horizontal y vertical de dirección fija, 547
 - pendular adquirido, 548
 - periódico alternante, 548
 - see-saw*, 545, 546
 - unidireccional o parético, 547
 - vestibular periférico, 547
 - Nitrofurantoína, neuropatía por, 350
 - Nivel de significancia, 804, 805
 - NMOR (estadio II), 851
 - No benzodiazepinas, 712
 - Nociceptores, 727
 - mecanismos periféricos y de sensibilización de, 728
 - polimodales, 727
 - Nodo de Ranvier, 5
 - Nódulos
 - de Babe, 280
 - de Lisch, 780
 - Nominación, 79
 - Noradrenalina, 30, 822
 - Normalidad, definición de, 803
 - Núcleo
 - caudado, cabeza del, 80
 - del rafe, 146
 - del VI par, 50
 - rostral intersticial del fascículo longitudinal medio (nriFLM), 51
 - Nuevos anticonvulsivos (NAC), 223
 - elección de, 226
-
- ## O
-
- Obesidad, 164
 - Odds ratio*, 806
 - Oftalmodinia, 460
 - Oftalmoplejía
 - dolorosa, 457
 - en el paciente con miastenia grave, 544
 - infranuclear, 543
 - internuclear, 542, 548
 - nuclear, 542
 - Ojos
 - cerrados, incapacidad de mantenerse de pie con los, 553
 - de mapache, 629
 - OK T3, 424
 - Oligoastrocitoma, 500
 - anaplásico, 501
 - Oligodendrocitos, 8, 33
 - Oligodendroglioma, 500, 595, 596
 - anaplásico, 501
 - Onda
 - F, 687
 - lambda, 849
 - lenta posterior, 849
 - theta rítmica-temporal, 856
 - Opiáceos, 152, 658, 662
 - para dolor, 733
 - Oposición digital, 769
 - Opsoclono, 548
 - Orden de no reanimar (NR), 837
 - Orexin-hipocretina, 146
 - Orexinas A y B, 704
 - Organoclorados, 653
 - Organofosforados, 651
 - Orientación, 44
 - Osmolaridad y tonicidad, 413
 - Osteoartritis, 610
 - Osteocondrosis discovertebral, 610
 - Osteomielitis, 614
 - Ovillos neurofibrilares, 93, 95
 - Oxcarbazepina, 225
 - Oxibato, 721
 - Oxibutinina para esclerosis múltiple, 378
 - Oxicodona para dolor, 734
 - Oximorfona para dolor, 734

- P**
- Paciente
- afásico, pronóstico de recuperación del, 82
 - anciano, examen neurológico del, 824
- Palilalia, 77
- Paludismo cerebral, 311
- en adultos, 312
 - en niños, 312
- Páncreas, metástasis de carcinoma de, 618
- Papiledema, 536
- Papilitis, 49
- Parafasia, 78
- semántica o fonética, 78
- Parangliomas, 597
- Paragonimiasis, 308
- Paragramatismo, 751
- Parálisis
- de Bell, 54
 - del sueño, 719
 - facial, 458
 - central, 54
 - periférica, 54
 - general progresiva, 290
 - periódica, 352
 - hiperpotasémica, 353
 - hipopotasémica, 352
 - tirotóxica, 353
 - seudobulbar, 57
 - supranuclear progresiva, 472
- Paraproteinemias asociadas con la PDIC, 347
- Paraquat, 653
- Parásitos
- infecciones por, 606
 - meningitis por, 321
- Parasomnias, 722
- Pares
- craneales, 47
 - exploración de, 759, 768, 824
 - síndrome facial doloroso con compromiso de, 457
 - oculomotores, 51
- Parestesias, 441
- Parkinsonismo, 466
- de origen tóxico, 664
 - inducido por fármacos, 664
 - inducido por medicamentos (PIM), 487
- Parotiditis, meningitis por el virus de la, 274
- Paroxetina, 486
- Parpadeo, 151
- Patrones
- de punta-onda de seis ciclos por segundo 6 Hz, 857
 - electroencefalográficos epileptiformes, 868
 - electroneuromiográficos, 689
- paroxísticos de significación incierta, 856
 - periódicos lateralizados o focales (PLED), 866
 - periódicos o pseudoperiódicos, 866
- Pectoral mayor, 58
- Pemolina, 378, 798
- Penumbra isquémica, 159
- Pequeñas puntas o BESTS, 856
- Pérdida visual aguda, 528
- Perfusión cerebral, 629
- Pergolida, 714
- Pericitos, 11
- Periodo refractario
- absoluto, 19
 - relativo, 19
- Persona, 44
- PESS de miembro
- inferior, 697
 - superior, 697
- Picnoepilepsia-pequeño mal, 776
- Pie
- dorsiflexión del, 63
 - eversión del, 63
 - inversión del, 63
- Pierna
- extensores de la, 63
 - flexores de la, 63
- Piracetam, 486
- Placas
- de Shagreen, 783
 - neuromusculares, 25
- Plantiflexión, 63
- Plasmaféresis, 368
- Plasmocitoma, 618
- Plexo
- braquial, compromiso del, 519
 - coroideo, 121, 131
 - tumores de, 596
 - lumbosacro, compromiso del, 519
- Plexopatía lumbosacra diabética, 344
- Plomo, 655
- Poliarteritis nodosa, 407, 792
- Poliglutamina, enfermedades de la, 676
- Polimiositis-dermatomiositis, 353
- Polineuropatía
- axonal, 349
 - desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), 346
 - sensoriomotora distal, 343
 - simétrica distal, 349
- Poliomielitis, 281
- Polirradiculomielopatía por CMV, 330
- Polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica, 330
- Polirradiculopatía
- inflamatoria desmielinizante, 349
 - síndrome de cauda equina relacionado con VIH, 349
- Polisomnografía (PSG), 709
- Porción vestibular, examen de la, 56
- Porfiria, 349
- Posenfermedad cerebrovascular, 100
- Posición
- del esgrimista, 215
 - prona, exploración en, 762
 - sedente, exploración en, 761
 - sentada, control de la cabeza en, 761
 - supina, exploración en, 760
 - vertical, exploración en, 762
- Postura, 760, 769
- evaluación clínica de la, 553
 - motora, imitación de, 769
 - vías propioceptivas en el mantenimiento de la, 552
 - y equilibrio, 550
- Potenciación a largo plazo (PLP), 38
- Potencial(es)
- de acción, 18
 - eventos del, 18
 - de membrana, 12
 - celular en reposo, 14
 - propagación de los, 20
 - evocados, 692
 - auditivos, 693
 - cambios en los, 820
 - motores, 699
 - somatosensoriales, 696
 - visuales, 692
 - transmembrana, 12, 14
- Pramipexol, 468, 714
- Precuneo, 146
- Pregabalina, 225, 715
- Prematuro, valoración neurológica del, 762
- Prensión, 147
- Presión
- arterial, 132
 - control de la, 178
 - manejo de la, 175
 - de perfusión cerebral, 132
 - intracraneal (PIC), 131
 - cefalea por aumento de la, 462
 - fisiología de la, 131
 - vigilancia invasiva de la, 140
 - positiva continua en vías aéreas (PPCVA), 717
- Primidona, 223, 486
- para temblor esencial, 475
- PRIMS, 382
- Priones
- demencia asociada a enfermedad por, 105
 - enfermedades por, 293
 - infecciones por, 606
- Problemas
- hematológicos, manifestaciones neurológicas de, 418
 - nefrológicos, manifestaciones neurológicas de, 410

Programa TOUCH, 384
 Prolactinomas, 397
 Propofol, 238
 Propranolol, 148, 448, 487
 Prosodia, 81
 Prosopagnosia, 46, 751
 Proteína(s), 125
 14-3-3, 107
 ácida fibrilar de la glia (GFAP), 7
 β-amiloide, 94
 básica de la mielina, 129
 específicas de la mielina, 380
 priónica, 106
 rab, 25
 Protozoarios, enfermedades por, 309
 Prueba(s)
 amobarbital, 242
 calórica o vestibular, 51
 complementarias, 90
 para el estudio de las demencias, 91
 de Jolly, 685
 de Kahn-Goldfarb, 47
 de la marcha con ojos vendados (*step-ping test*), 553
 de Lambert, 685
 de organización visuoespacial, 769
 de Phalen, 351
 de Rinne, 54
 de Romberg, 553
 de Schirmmer, 54
 de Schwabach, 54
 de seguir un dedo, 769
 de Tinel, 351
 de Wada, 81
 de Weber, 54
 dedo-nariz, 74
 serológicas, 291
 talón-rodilla, 75
 vestibulares, 152
 Psicosis, 248
 Pulgar
 abducción del, 61
 aducción del, 62
 flexor del, 61
 oponencia del, 62
 Pulso venoso, 49
 Punción
 lumbar, 126
 traumática, 128
 Puntas
 arciformes (*wicket spikes*), 859
 pequeñas agudas, 859
 positivas de 14 y 6 Hz por segundo, 857
 Pupila(s), 532
 de Marcus Gunn, 49
 ovales, 146
 Púrpura
 de Schönlein-Henoch, 792
 trombótica trombocitopénica, 422

Q

Quiasma óptico, 48
 anatomía del, 531
 Quistes, 601
 aracnoideos, 601
 coloides, 601
 neuroepiteliales, 602

R

Rabia, infección por virus de la, 280
 Radiación, 520
 óptica, 49
 lesiones de la, 535
 Radiculomielitis tuberculosa, 302
 Radiculopatía, 344, 689
 cervical, 737
 examen físico en, 738
 Radiocirugía esterotáctica, 247
 Radiografía
 de huesos largos, 785
 de tórax, 785
 simple de cráneo, 557
 Radiología convencional, 557
 Ranitidina, 486
 Rayos X convencionales, 645
 Reacción
 de bloqueo, 846
 de inclinación ocular, 541
 de ojos de muñeca, 762
 distónica aguda (RDA), 486
 pupilar, 527
 Reanimación cardiopulmonar, 146
 Receptores
 de Krause Ruffini, 71
 de Merkel, 71
 de Pacini y Golgi, 71
 Recién nacido
 evaluación neurológica del, 758
 reacciones especiales en el, 760
 Reclutamiento, 685
 Reflejo(s)
 aquiliano, 66
 bicipital, 65
 corneal, 52
 corneomandibular, 54
 cremastérico, 67
 cutáneos, 67
 abdominales inferiores, 67
 abdominales medios, 67
 abdominales superiores, 67
 de búsqueda, 760
 de enderezamiento de extremidades inferiores, 761
 de Landau, 760
 de Moro, 762
 de prensión, 69
 de puntos cardinales, 760
 de succión, 70, 760
 de trompa, 70
 envejecimiento y, 825
 estilorradial, 65
 extensor contralateral, 761, 763
 frontales, 69
 glabellar, 69
 H, 686
 músculo tendinoso, 760, 768
 nociceptivo, 760
 osteomusculares, 65
 de miembros inferiores (MMII), 66
 de miembros superiores (MMSS), 65
 palmomentoniano, 70
 patelar, 66
 patológicos de MMII, 67
 patológicos de MMSS, 69
 pectoral, 66
 plantar, 67
 tónico,
 cervical asimétrico del cuello, 760
 flexor de la mano, 760
 flexor del pie, 761
 laberíntico, 761
 tricipital, 65
 vestibuloespinal (RVE), 551, 552
 vestibuloocular, 547
 Región orbitofrontal, 427
 Regresión
 axonal, 823
 mielínica, 823
 Relación médico-paciente, 834
 Repelentes de insectos, 653
 Repetición, capacidad de, 79
 Resección
 subpial múltiple, 246
 temporal neocortical, 246
 Resistencia de la vía aérea superior (SRVAS), 715
 Resonancia cerebral en pacientes con sustrato epileptogénico, 243
 Resonancia magnética, 559, 570, 573, 646
 cerebral, 107, 242
 normal, imágenes en pacientes con, 244
 en paciente con dolor lumbar, 740
 funcional, 156
 por espectroscopia, 380
 Respiración, 150
 apnéustica, 136, 150
 atáxica, 135, 136, 150
 de Cheyne-Stokes, 135, 147, 150
 en racimos o tipo cluster, 150
 Respuesta
 a estímulos, 151
 de Cushing, 135
 de fricción vertebral, 762

- de Moro, 762
del todo o nada, 20
inmunitaria,
 aceptores de los factores solubles de la, 33
 específica, modulación de la, 32
 local, 31
 local comparada con la respuesta inmunitaria sistémica, 34
 sistémica y su efecto en el SNC, 33
postsináptica, 26
tardía, 686
- Retina, desprendimiento de, 529
Retrovirus, infecciones causadas por, 284
Revisión Grupo de Amsterdam, 377
Riesgo
 cardíaco, factores de, 789
 definición de, 805
 relativo, 806
- Rigidez
 de nuca, 75
 en rueda dentada, 466
- Rimipramida, 479
- Ritmo
 alfa, 845, 846
 variantes del, 847
 beta (actividad), 847
 circadiano, 705
 trastornos del, 721
 de brecha (*breach rhythm*), 847
 frontal de alertamiento, 859
 mu (μ), 849
- Rivastigmina, 98
Rizatriptán, 446
Romboides, 58
Ropinirol, 714
Rossolimo de la mano, 69
Rotadores externos del muslo, 63
- S**
- Sacadas, 51
 horizontales, 539
 oculares, control frontoparietal de las, 539
 verticales y rotacionales, 539
- Sala de urgencias, estabilización inicial del paciente en la, 183
- Salto, 768
Sangrados extraaxiales, 587
Sarampión, encefalitis por virus del, 605
Sarcoidosis, neuropatía por, 351
Saxitoxina, 663
Secreción hormonal excesiva, 397
Secuencia FLAIR, 584
Sedantes hipnóticos, 657, 658
Seno
 cavernoso, lesiones del, 544
 venoso, trombosis de, 576
- Sensibilidad, 769, 844
 cortical, 73
 discriminativa, vía de la, 72
 examen de, 70
 exploración de la, 825
 profunda, 71
 exploración de la, 71
 superficial, exploración de la, 71
 termoalérgica, 71
 y especificidad, 803
- Serotonina, 30, 822
 antagonistas de la, 449
- Serrato, 58
- Seudocrisis o crisis psicógenas, 218
- SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), 401
- Sífilis, 287
 evolución clínica de la, 289
 meningovascular, 290
- Signo(s)
 de Argill Robertson, 290
 de Battle, 629
 de Bing, 68
 de Brudzinski, 75
 de Chaddock, 68
 de Froment, 466
 de Gonda, 69
 de Gordon, 68
 de Hoffman, 69
 de irritación radicular, 75
 de Kernig, 75
 de la bufanda, 763
 de la cinta, 107
 de Lasegue, 75, 739
 de Lehermitte, 377
 de Macewen, 759
 de Oppenheim, 68
 de Romaña, 310
 de Rossolimo, 69
 de Schaefer, 68
 de Trommer, 69
 del fuelle, 760
 menígeos, 75
 neurológicos varios, 75
- Silla turca vacía, 394
- Simultagnosia, 751
- Sinapsis, 21
 eléctricas, 21
 químicas, 22
- Sinaptopatía, 690
- Síncope, 217
- Síndrome(s)
 amnésico, 748
 bucolinguomasticatorio, 488
 caracterizados por crisis desencadenadas por situaciones específicas, 211
 clásicos, 522
 clínicos, 521, 553
- colinérgico, 653
convulsivos, 201
cubital, 690
de Alicia en el país de las Maravillas, 441
de Anton, 535
de apnea,
 central, 716
 hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), 715
de ataxia mitocondrial autosómico recesivo, 680
de Balint, 752
de Benedikt, 162
de Blint, 496
de Bruns, 305
de Churg-Strauss, 407
de Claude, 162
de Dejerine-Roussy, 162
de desequilibrio por diálisis, 412
de disreflexia autonómica (SDA), 649
de Doose, 214
de Eagle, 459
de Eaton-Lambert, 26, 31, 369, 690
de encarcelamiento, 156, 841
de enclaustramiento, 163
de fase,
 adelantada del sueño (SFAS), 722
 retrasada del sueño (SFRS), 721
de Foster-Kennedy, 47, 505
de Froin, 125
de Gerstman, 46
de Gerstmann-Straussler-Scheinker, 297
de Guillain-Barré, 330, 345, 690
 complicaciones más frecuentes en el paciente con, 346
de Guilles de la Tourette, 479
de hernia cerebral, 135
de inmunodeficiencia adquirida, complicaciones neurológicas del, 317
de inmunorreconstitución inflamatoria (SIRI), 317
de Joubert, 680
de Kearns-Sayre, 357
de Kojewnikow, 211
de la mano,
 ajena, 748
 extraña, 161
de la punta de la basilar, 163
de Lance-Adams, 151, 207
de Landau-Kleffner, 217
de Laron, 394
de latigazo, 641
de Lennox-Gastaut, 213, 232, 870
de Louis-Bar, 788
de McCune-Albright, 396
de médula espinal, 741

- de Melas, 440
 de Millard-Gubler, 54, 162
 de Mollaret, 278
 de Nelson, 396, 401
 de Pancoast, 519
 de Parinaud, 496
 de Parkinson plus, 471
 de pérdida de sal de origen cerebral, 190
 de piernas inquietas (SPI), 713
 de POEMS, 347
 de Ramsay Hunt, 458, 278
 de Reye, 142
 de Riley-Day, 341
 de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 401
 de Sheehan, 394
 de Shy-Drager, 471
 de Sjögren, 409
 de Steel-Richardson-Olsewski, 472
 de Sturge-Weber, 786
 de Sunct, 454
 de Tolosa-Hunt, 457
 de uno y medio, 542
 de Wallenberg, 541
 de Weber, 162
 de Wernicke-Korsakoff, 749
 de West, 213
 del restaurante chino, 664
 del túnel del carpo, 351
 doloroso regional completo (SDRC), 729
 epilépticos,
 clasificación de, 210
 generalizados de tipo idiopático, 211
 generalizados de tipo sintomático, 214
 que no se pueden clasificar como focales o generalizados, 216
 epilépticos focales parciales, 210
 o localizados de tipo idiopático, 210
 o localizados de tipo sintomático, 211
 estiloide, 459
 facial doloroso con compromiso de pares craneales, 457
 hipocinético rígido, 466
 intermedio, 652, 653
 lacunar clásico, 167
 medular, 643
 anterior, 642
 central, 642
 lateral (de Wallenberg), 163
 lateral y medial, 554
 metabólico, 164
 miasteniforme de Lambert-Eaton, 523
 motor puro, 162
 muscarínico, 665
 neurocutáneo, 779
 neuroléptico maligno (SNM), 489
 neurológicos paraneoplásicos, 521
 neuropsiquiátricos específicos y sustancias psicoactivas, 661
 neurotóxicos debidos a tipos específicos de alimentación, 664
 prefrontal, 752
 quiasmático,
 anterior, 532
 medio, 533
 posterior, 533
 serotoninérgico (SS), 489
 tardíos (ST), 488
 vestibular,
 agudo (SVA), 553
 crónico (SVC), 553
 Sinusitis, 458
 Siringomielia, 616
 SISCO, 244
 Sistema
 activador, 44, 145
 carotídeo, 568
 declarativo, 45
 explícito, 45
 implícito, 45
 motor, 823
 exploración del, 824
 no declarativo, 45
 oculomotor, 50
 porta, 391
 reticular activador ascendente (SRAA), 703
 venoso cerebral, anatomía del, 192
 visual, evaluación neurológica del, 527
 Sistema nervioso
 autónomo, 824
 central,
 alteraciones en el, 266
 anatomía del, 821
 angeítis primaria del, 408
 compromiso del, 411
 disminución de la población neuronal, 821
 enfermedades infecciosas del, 255
 enfermedades parasitarias del, 302
 epidemiología de los tumores primarios del, 494
 infecciones del, 603, 662
 linfoma primario del, 326, 507
 maduración del, 764
 tuberculomas del, 302
 tuberculosis del, 297
 componente celulares del, 1
 medicina nuclear e imágenes funcionales del, 618
 periférico, 411
 envejecimiento normal del, 822
 Solución salina hipertónica, 138
 Soma o cuerpo celular, 3
 Somnolencia, 44, 851
 Sonambulismo, 722
 Sordera
 conductiva, 56
 neurosensorial, 56
Spasmus nutans, 546
 Sueño, 825
 aspectos básicos y clínicos del, 703
 clasificación de los trastornos del, 707
 consecuencias de la privación del, 707
 embarazo y lactancia, 711
 estadios III y IV, 851
 funciones del, 706
 higiene del, 709
 husos de, 851
 latencia múltiple del, 720
 mecanismos que promueven el, 704
 MOR, 851
 N, 703
 NMOR (estadio I), 851
 normal, 703
 paciente anciano, 711
 parálisis del, 719
 privación del, 854
 R, 703
 regulación circadiana del, 705
 regulación homeostática del, 705
 restricción del tiempo en cama, 709
 tendencias a la adicción, 711
 trastornos respiratorios relacionados con el, 715
 y envejecimiento, 706
 Suicidio asistido, 837
 Sulfito oxidasa, deficiencia de, 794
 Sulpirida, 479, 486
 Sumatriptán, 446
 Supraespinoso, 58
 Supresión de descarga, 148
 Suspende o no iniciar tratamientos, 836
 Suspensión ventral, 763
 Sustancia(s)
 alucinógenas, neurotoxicidad mediada por, 660
 blanca, 373
 enfermedades de la, 583
 de Nissl, 3
 gris subcortical, lesión de la, 589
 negra, 465
 psicoactivas, 657
 comorbilidad psiquiátrica en individuos consumidores de, 662
 efectos a largo plazo en el SNC, 658
 neurobiología del consumo de, 658
 síndromes neuropsiquiátricos específicos y, 661
 reticular, 44
 paramedial del puente (SRPP), 50

- T**
- Tabes dorsal, 290
- Tablas de Ishihara, 49
- Tacrina, clorhidrato de, 98
- Tacto superficial, 71
- Taenia solium*, 303
- Tálamo, 146
- Talamotomía estereotáxica, 476
- Talasemia, 421, 422
- Talio, 655
- Tallo encefálico, generadores del, 539
- Tanicitos, 9, 122
- Taquifemia, 77
- Tartamudeo, 77
- Tasa de falsos
negativos, 804
positivos, 804
- Técnicas de relajación, 710
- Tejido conectivo, enfermedades del, 409
- Telangiectasia capilar, 582
- Temblo, 473
ataxia y, 379
atáxico, 473, 476
de escritura primario, 477
del paladar, 477
distónico, 477
esencial, 473, 826
fisiológico, 476
mesencefálico, 477
neuropático, 477
ortostático, 477
parkinsoniano, 473
por enfermedades sistémicas, 477
psicógeno, 478
- Temperatura corporal, mantenimiento de la, 176
- Teoría de Monro-Kellie, 131, 133
- Terapia
cognitiva del sueño, 710
cognitivo-conductual, 797
conductual, 797
de reemplazo hormonal en hipopituitarismo, 395
estímulo control, 710
- Terrores nocturnos, 722
- Tetradotoxina, 663
- Tiagabina, 225, 486
- Tiamina, 153
- Tics, 479
motores, 489
- Tiempo, 44
de inversión (TI), 560
de vuelo, 563
- Timectomía, 368
- Timolol, 448
- Tinción de Nissl, 3
- TIRDA, 872
- Tomografía
computarizada, 558, 569
angiografía por (angio T), 562
axial, 645
axial, concepto de densidad en, 559
por emisión de fotón único, 244, 619
por perfusión, 571, 572, 573
por emisión de positrones, 156, 245, 619
- Tonicidad, osmolaridad y, 413
- Tono
activo, valoración del, 763
muscular, 63, 75, 760, 768
pasivo, valoración del, 763
- Topiramato, 226, 448, 453
para dolor, 735
para temblor esencial, 475
- Topognosia, 74
- TORCH, 606
- Torticolis espasmódica, 479
- Tos, cefalea asociada a la, 460
- Toxicidad
aguda, 651
crónica, 652
del tratamiento oncológico, 520
subaguda, 652
- Tóxicos aéreos, 657
- Toxina
botulínica, 25, 449, 481, 486
para temblor esencial, 476
tipo A, 477
MPTP, 466
tetánica, 25
- Toxoplasma gondii*, 321
infección por, 325
- Toxoplasmosis, 309, 606
- TPA, 176
- Tracto óptico, 49
- Tramadol para dolor, 736
- Transmisión dolorosa, bases anatómicas y neurofisiológicas de la, 727
- Trapezio, 58
- Trasplante
cardíaco, 425
de médula ósea, 425
de órganos, complicaciones neurológicas por, 422
hepático, 425
pancreático, 426
pulmonar, 426
renal, 424
complicaciones neurológicas del, 413
- Trastorno(s)
bipolar, 797
de movimiento, 622
del comportamiento MOR (TCM), 723
neurológico,
difuso por compresión de estructuras del sistema nervioso, 496
focal por compresión de estructuras del sistema nervioso, 496
obsesivos-compulsivos, 418
por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), 795
psiquiátricos, 827
y del afecto, 672
- Traumatismo
craneocéfálico, 586, 627
menor, 591
primario, 631
secundario, 632
espinal, 637
mecanismos y lesiones relacionadas, 638
tratamiento médico, 646
tratamiento quirúrgico, 649
valoración paraclínica, 645
- Trazado
alternante (*tracé alternant*), 878
discontinuo (*tracé discontinu*), 878
- Treponema, infección por, 319
pallidum, 289
- Triceps, 59
- Trigémino, lesiones del, 458
- Trihexifenidil, 467, 480
- Tripanosomiasis, 310
africana, 311
americana, 310
- Triple maniobra de Bielchowsky, 544
- Triptanos, 439
- Triquinosis, 308
- Trofismo, 65
- Trombocitopenia, 793, 794
- Trombolíticos, uso de, 176
- Trombosis
causadas por vasculopatías, 792
de senos venosos, 576
cefalea por, 461
venosa,
cerebral, 192
profunda, 178
- Tropía, 543
- Tuberculomas del sistema nervioso central, 302
- Tuberculosis, 606
del sistema nervioso central, 297
- Tumor(es), 591, 616
astrocíticos, 593
cerebrales (viabilidad tumoral), 622
de células,
gonadotropas, 398
tirotropas, 398
de la glándula pineal, 598
de la región selar y supraselar, 599
de la vaina nerviosa, 599
de plexo coroideo, 596
embrionarios, 597
ependimarios, 596
espinales, 616

hipofisarios, prevalencia de, 396
 intracraneales primarios, 494
 neuroectodérmico primitivo supratentorial, 598
 neuroepitelial disembrionárico, 597
 neuronales y neurogliales mixtos, 597
 seguimiento de los, 602

U

Umbral doloroso, 725
 Unidad
 de cuidados intensivos, 183
 motora, 25, 337
 neurovascular, 10, 11
 Unión
 interendotelial, 11
 mioneural, 25
 neuromuscular, 685
 enfermedad de la, 364
 Urgencias, atención inicial en, 646
 Urografía excretora, 785

V

V par craneal, 52
 exploración de la porción motora del, 52
 exploración de la porción sensitiva del, 52
 Vagabundeo ocular, 145, 152
 Validez y exactitud, 803
 Valor predictivo
 negativo, 804
 positivo, 804
 Valoración prehospitalaria, 646
 Valproato, 220
 Variables
 de confusión, 804
 dependientes, 804
 independientes, 804

Variante
 de Austin, 387
 de Miller-Fisher, 346
 normal, 856
 psicomotora, 856
 Varicela zóster, infección por virus de la, 278
 Vasculitis, 789
 autoinmunitaria, 792
 de tipo idiopático, 407
 por hipersensibilidad, 407
 Vasculopatías, trombosis causadas por, 792
 Velafaxina, 448
 Velocidad de conducción, 684
 Veneno, características del, 667
 Ventriculitis, 265
 meningitis y, 603
 Verapamilo, 452
 Vértebra y ligamentos, 637
 Vértigo, 377, 826
 benigno paroxístico de la niñez, 444
 por migraña del adulto, 444
 posicional paroxístico, 549
 Vía
 aérea y ventilación, 647
 auditiva, esquema de la, 55
 vestibular, 56
 Videoelectroencefalografía (video-EEG), 877
 Videoelectroencefalograma, 230
 Vigabatrina, 226
 Vigilancia, trastornos de la, 747
 Vigilia
 aumento de la actividad de, 820
 EEG normal del adulto en, 845
 mecanismos que promueven la, 703
 VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
 demencia asociada a, 107
 mielopatía asociada al, 329
 SIDA, meningitis en el paciente con, 318

Virus
 de Epstein-Barr, 374
 infección por, 278
 de inmunodeficiencia humana, 317
 infección en el paciente con, 606
 de la coriomeningitis linfocitaria, 274
 infecciones causadas por, 270
 JC, infecciones por, 282
 Visión, 457
 central, evaluación de la, 527
 del color, 49, 532
 exámenes complementarios de, 49
 pérdida monocular transitoria de la, 537
 Vitamina(s)
 B₁₂, 89
 deficiencia de, 419
 demencias por déficit de, 89
 Voltaje, canales dependientes de, 17
 Volumen sanguíneo cerebral, 132, 572
 Voluntad anticipada, 834
 Vómito, 151

W

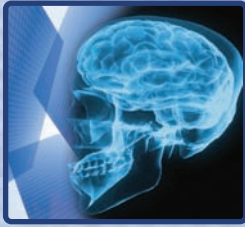
Wicket spikes, 856, 859

X

X par, examen del, 57
 Xantastrocitoma pleomórfico, 595

Z

Zolmitriptán, 446
 Zona
 de infarto irreversible, 573
 de penumbra en la ECV, 573



Neurología

Jaime Toro Gómez / Manuel Yepes Sanz
Eduardo Palacios Sánchez

Neurología, 2ª edición, es una excelente obra que ofrece información actualizada para realizar un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo de los trastornos neurológicos más comunes. Para los estudiantes de pregrado, es un libro de texto completo que les servirá de base para comprender de manera fácil y concisa los conceptos más importantes de esta área de la medicina. Para los médicos generales, residentes de neurología y neurólogos es una obra de referencia confiable. Enfatiza en la historia clínica y la exploración neurológica. El objetivo fundamental de esta obra es ofrecer al médico las herramientas necesarias para la práctica de la neurología moderna.

Neurología, 2ª edición, ha sido actualizada totalmente por sus autores, quienes son líderes de opinión en el área de neurología. Cuenta con un apoyo en DVD en el que se presentan de una manera práctica los aspectos más importantes de la valoración clínica del paciente neurológico. Al adquirir este material se tendrá acceso al sitio de Internet de la Editorial El Manual Moderno, donde encontrará una autoevaluación de cada capítulo, la cual incluye preguntas y respuestas de opción múltiple, casos clínicos representativos, y un miniatlas de patología que constituye un complemento excepcional para el contenido teórico de la obra.



www.manualmoderno.com

Títulos afines:

- **Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz, 5ª ed.;** Gilman/Newman
- **Escalas y puntuaciones en neurología;** Masur/Papke/Althoff/Oberwittler
- **Neuroanatomía clínica;** Patestas/Gartner

ISBN 978-958-9446-59-1



9 789589 446591