

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Segundo semestre.

“infecciones del sistema nervioso central”.

Fisiopatología I.

Dr. Eduardo Zebadua.

Miércoles 23 de marzo del 2021.

Infecciones del sistema nervioso central.

Meningitis bacteriana.

Meningitis piógena.

Se trata de una infección adquirida principalmente en la comunidad, aunque también es frecuente su origen nosocomial, asociado en general al procedimiento neuroquirúrgico. Aunque cualquier especie bacteriana puede causar meningitis piógena, en la práctica solo un reducido número de ellas lo hace de forma habitual, como Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae y Listeria monocytogenes, tienen tal tropismo por el SNC que se les ha concedido la denominación conjunta de “patógenos meníngeos”. Los organismos más frecuentes en el recién nacido son S. agalactiae, Escherichia coli y L. monocytogenes.

Las bacterias llegan al SNC por vías hematógenas a partir de un foco distante de infección y penetración en el LCR tras su adhesión a los capilares de la barrera hematoencefálica, principalmente en los plexos coroides de los ventrículos cerebrales. La implantación de los microorganismos puede ocurrir directamente. Una vez en el LCR, se inicia una rápida multiplicación de los organismos, de carácter exponencial. Las bacterias o algunos de sus productos inducen la liberación de citosinas, las cuales ponen en marcha un proceso inflamatorio que ocasiona el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el aflujo de leucocitos polimorfonucleares y elementos humorales; como consecuencia se produce isquemia, edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y lesión neuronal.

Cuadro clínico.

Los elementos característicos del síndrome meníngeo son fiebre procedida de escalofríos, cefalea, náuseas y vómito, rigidez de nuca siendo positivo a los signos de Kernig y de Brudzinkski; y disminución del nivel de conciencia, aunque el paciente puede estar totalmente alerta, es frecuente detectar algún grado de alteración de la función mental o del nivel de conciencia.

Tratamiento.

La meningitis bacteriana constituye una urgencia médica, dado que la eliminación de los microorganismos depende exclusivamente del tratamiento antibiótico. El tratamiento empírico debe cubrir la posibilidad de que el agente causal sean neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina, por lo que consiste en dosis elevadas de cefotaximina, asociadas o no a vancomicina o bien ceftriaxona y vancomicinas; en recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos y ancianos es conveniente asociar ampicilina para cubrir una posible infección listeria. Además de los antibióticos, en la mayoría de los casos es esencial la administración precoz de dexametasona con la finalidad de modular la intensa reacción inflamatoria que se produce en el curso de la meningitis.

Meningitis tuberculosa.

La meningitis es una forma grave de enfermedad tuberculosa. Los pacientes con infección por VIH corren mayor riesgo de sufrirla.

Puede ser consecuencia de una siembra hematógica directa o de la reactivación y ruptura de un foco parameningeo antiguo en el espacio subaracnoideo. El sustrato histológico inicial es la inflamación granulomatosa de las meninges basales; de forma secundaria se produce afección de las estructuras vasculares, con estenosis u oclusión de estas, compresión de las paredes craneales y alteración de la dinámica del LCR. Teniendo como resultado la aparición de edema cerebral, déficits focales como consecuencia de infartos hemorrágicos o isquémicos, parálisis de nervios craneales e hidrocefalia.

Cuadro clínico.

Los síntomas más frecuentes son fiebre y cefalea y, posteriormente, los debidos a hipertensión intracraneal. Con el avance de la enfermedad aparecen déficits focales, sobre todo hemiplejía, parálisis de pares craneales (II, IV, VI y VII), convulsiones y coma. En la exploración física se encuentran signos de irritación meníngea, alteración de la conciencia, afección de pares craneales y signos focales. La presencia de tubérculos coroideos en el examen del fondo de ojo se ha descrito en alrededor del 5% de los casos.

Tratamiento.

Debe ser precoz y basarse inicialmente en la sospecha clínica. La pauta de elección consiste en la administración de rifampicina e isoniacida durante 9 meses, con la adición de pirazinamida los dos primeros; algunos autores aconsejan una duración de 9 meses, mientras otros creen que 6 meses puede ser suficiente. Los glucocorticoides suelen aportar una rápida mejoría clínica, mejoran las anomalías del LCR y disminuyen la presión intracraneal. Finalmente, en casos de hidrocefalia sintomática debe considerarse el drenaje ventricular externo, a menudo seguido de la inserción de un dispositivo de derivación interna del LCR.

Meningitis por espiroquetas.

Las espiroquetas poseen una especial capacidad para invadir el SNC y causan, de forma permanente, afección meníngea o meningoencefalítica. Tras la inoculación en la parte de entrada se produce diseminación hematógica y colonización del SNC. Esta colonización inicial puede ya inducir cambios inflamatorios en el LCR, o bien las manifestaciones clínicas de meningitis pueden aparecer más tarde, cuando el huésped desarrolla la respuesta inmunológica específica. Posteriormente, y según el agente causal, puede desarrollarse una tercera fase, causada por su persistencia y por la actividad de la infección en el SNC.

Meningitis luética.

La afección meníngea durante el curso de la sífilis ocurre en dos contextos diferentes: a) en la sífilis temprana, durante la enfermedad diseminada o secundarismo, junto a las lesiones cutáneo-mucosas características y demás manifestaciones sistémicas, y b) como forma de manifestación localizada de la sífilis terciaria.

La invasión del SNC es frente a la sífilis y ocurre durante las primeras fases de la enfermedad, tanto en la primoinfección como en la sífilis secundaria, aunque solo en esta ocurren signos y síntomas de inflamación meníngea.

Cuadro clínico.

Se encuentran alteraciones del LCR consistentes en pleocitosis linfocitaria leve o moderada, elevación de las proteínas y glucosa normal o algo disminuida, acompañada de cefalea o algún otro síntoma de irritación meníngea. Solo en el 1%-2% ocurren manifestaciones neurológicas definidas, como síndrome meníngeo o meningoencefalítico mas o menos florido, afectación de pares craneales, accidente cerebral vascular, hidrocefalia o afección de la medula espinal o de los nervios raquídeos.

Tratamiento.

A pesar de la frecuente invasión del SNC durante la sífilis temprana, el tratamiento estándar con penicilina benzatina consigue curar la infección en casi todos los pacientes inmunocompetentes sin ulterior recidiva neurológica. Los casos de sífilis demostrada del SNC, temprana o tardía, debe tratarse con alta dosis de penicilina G sódica para vías i. v. durante un periodo de 10 a 14 días. En caso de alergias (anafilaxia) a la penicilina se aconseja en primer lugar seguir una pauta de sensibilización. Para los casos de alergia no inmediata, la ceftriaxona, 1-2 g/24h, podría constituir una alternativa.

Se aconseja realizar una serología luética a todos los pacientes infectados por VIH y, si se establece el diagnóstico de sífilis en actividad, tratarlo con penicilina i. v. independiente de cuales pudieran ser las características del LCR.

Enfermedad de Lyme.

Alrededor del 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme desarrolla síntomas y signos meníngeos durante la segunda fase de la enfermedad, meses después de la inoculación inicial. Esta meningitis puede acompañarse de afección de los nervios craneales o raquídeos y también presentarse como una meningitis primaria, sin otra clínica previa

o acompañante. Por ello, esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las meningitis asépticas. La prueba VDRL en el LCR puede dar resultados falsamente positivos, pero las pruebas treponémicas de la sífilis en el suero y LCR son negativas. El tratamiento consiste en penicilina G a dosis elevadas por vía i.v., o ceftriaxona, 1 g/24 h i.v. o i.m.

Meningitis por leptospiras.

Durante la fase inicial de leptospiremia, la invasión del SNC es la regla, de modo que las espiroquetas pueden cultivarse en el LCR durante la primera semana de la enfermedad; no obstante, en ese momento el examen citoquímico del LCR suele ser normal. Más tarde, transcurrida la primera semana, durante la fase inmunológica de la enfermedad y en coincidencia con la aparición de los anticuerpos específicos en el suero y la desaparición de las leptoesporas en el LCR, se producen las alteraciones del LCR y las manifestaciones de irritación meníngea.

Tratamiento.

Su tratamiento es empírico y está determinado por sospecha clínica. Es seguro que exista un tratamiento eficaz de la meningitis por leptospiras, dado que se trata de una manifestación de la segunda fase de la enfermedad, de patogenia

inmunológica. No obstante, puede ser prudente administrar penicilina G a dosis elevadas por vía i. v. durante 7 días.

Infecciones piógenas.

Absceso cerebral.

Es un proceso supurativo focal situado en el interior del parénquima cerebral. Los microorganismos causales pueden llegar al parénquima cerebral por extensión directa desde un foco de infección contiguo o por vías hematógena desde un foco distante. Las bacterias anaeróbicas desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de esta infección. Los abscesos de origen otico están producidos por una flora mixta, en la que suelen aislarse Bacteroides fragilis, Proteus mirabilis y Streptococcus spp. En los de origen sinusal predominan los estreptococos, aislándose con mucha menos frecuencia S. aureus y especies de Haemophilus. Los de infección pulmonar o periodontal, así como en los de origen desconocidos, predominan los estreptococos, asociados a Fusobacterium y Bacteroides melaninogenicus. Los secundarios a traumatismo p cirugía craneal están producidos por S. aerus, aislándose de especies de Clostridium y diversos bacilos gramnegativos causantes de infección nosocomial.

Cuadro clínico.

Abarcan las propias de un proceso infeccioso, las correspondientes de una masa intracraneal y las derivadas del foco primario responsable. En algunos casos de presentación aguda predominan los síntomas infecciosos en forma de fiebre alta con escalofríos y afección del estado general, días sucesivos se añaden cefalea y sistemas neurológicos focales.

Tratamiento.

El tratamiento inicial comprende las medidas destinadas a disminuir la hipertensión intracraneal y la administración de antibióticos. El manitol solos se emplea en caso de hipertensión intracraneal hiperaguda, en el resto, la dexametasona es el tratamiento habitual durante los primeros días; influye poco en la difusión de los antibióticos al interior del absceso y en la encapsulación.

En la mayoría de los abscesos es adecuada la combinación de metronidazol (500mg/8h) con cefotaxima (150 mg/kg de peso y día) o ceftriaxona (75 mg/Kg de peso y día; dosis máxima 4 g). el tratamiento debe mantenerse durante 4-6 semanas para evitar recaídas; la vía i. v. puede obviarse mediante el uso de metronidazol oral y ceftriaxona por vía i. m.

En los secundarios a traumatismo o neurocirugía y en los de origen hematógeno debe añadirse cloxacilina para cubrir la posible presencia de S. aureus. El tratamiento quirúrgico clásico, la escisión completa de los abscesos bien encapsulados y la aspiración o el drenaje de los mal delimitados o localizados en estructuras profundas mediante craneotomía a cielo abierto, permitiendo la aspiración de pus e identificación de microorganismos causales. Las TC o RM sucesivas, que se aconseja practicar al cabo de 1 y 3 semanas de la aspiración, deben mostrar una clara disminución del tamaño del absceso; en caso contrario se hace una nueva aspiración.

No obstante, es preciso operar cuanto antes a los pacientes en situación neurológica grave, a aquellos cuya hipertensión intracraneal no se pueda controlar con manitol y dexametasona y en caso de que el absceso haya establecido una comunicación con el espacio subaracnoideo o con el sistema ventricular. En ocasiones, el foco de origen del absceso debe limpiarse quirúrgicamente.

Empiema subdural.

Es una supuración localizada entre la superficie interna de la duramadre y la externa aracnoides. En los lactantes y durante la primera infancia, el empiema subdural suele ser una complicación evolutiva de meningitis bacteriana. En los adultos, alrededor de la mitad de los casos son secundarios a infecciones de los senos paranasales; la extensión de la infección sinusal al espacio subdural ocurre por contigüidad, tras el desarrollo de osteotitis o por tromboflebitis séptica retrograda. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son estreptococos, especialmente anaeróbicos y microaerofilos.

Cuadro clínico.

Además de los síntomas correspondientes al foco de origen de la infección suele haber fiebre elevada, cefalea intensa y generalizada y vómitos. En un intervalo que oscila entre pocas horas y varios días aparecen irritabilidad, somnolencia y alteraciones focales. Los empiemas de la convexidad producen hemiplejía contralateral y afasia, si se trata del hemisferio dominante. Son frecuentes las crisis focales o generalizadas y, a veces, déficits sensitivos. Es habitual la presencia de ligeros signos meníngeos y papiledema.

Tratamiento.

Consiste en el drenaje del pus, que suele ocasionar una mejoría notable y rápida del paciente. No es raro que ocurra una recaída tras la mejoría inicial, debido a la reacumulación de pus, suele manifestarse de forma aguda en las primeras 48 h del postoperatorio. El tratamiento antibiótico constituye un complemento fundamental de la cirugía. La asociación de metronidazol con una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima o ceftriaxona, representa una pauta empírica adecuada para la mayoría de los casos. El tratamiento debe prolongarse, como mínimo, 4 semanas tras la intervención.

Tromboflebitis intracraneal supurada.

En la mayoría de los casos se debe a la extensión local de infecciones de la región oculonasal, los senos paranasales, el oído medio y las celdas mastoideas. A partir de las venas emisoras, la tromboflebitis puede producirse en las venas corticales o en los senos venosos.

La tromboflebitis séptica suele cursar con bacteriemia. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es S. aerus, si bien en ocasiones se aíslan distintos estreptococos y bacilos gramnegativos. La infección puede ser polimicrobiana, sobre todo cuando se origina en una otomastoiditis crónica.

Cuadro clínico.

Corresponde al de una sepsis sin signos neurológicos o con alteraciones de la conciencia y signos focales. En caso de afectación de las venas corticales, los

signos y síntomas varían según el territorio afectado y se producen si el drenaje venoso contralateral es inadecuado. La trombosis del seno cavernoso produce diplopía, edema periorbitario, fotofobia, exoftalmos, oftalmoplejia por afección de los pares craneales III, IV, V y VI, papiledema y pérdida de la agudeza visual.

La trombosis del seno longitudinal superior suele ocasionar cefalea, convulsiones y paraparesia, además de hipertensión intracraneal y papiledema. La trombosis del seno lateral produce dolor otomastoideo y, a veces afección de los pares craneales V y VI, con dolor facial y debilidad homolateral del músculo recto externo (síndrome de Gradenigo). La tromboflebitis séptica suele cursar con bacteriemia. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es *S. aerus*, si bien en ocasiones se aíslan distintos estreptococos y bacilos gramnegativos. Las infecciones pueden ser polimicrobiana, sobre todo cuando se origina en una otomastoiditis crónica.

Tratamiento.

El tratamiento se basa en la administración precoz de antibióticos dirigidos contra *S. aerus* y estreptococos anaerobios y facultativos (asociación de cloxacilina y cefotaxima), así como en el control de la hipertensión intracraneal y de las convulsiones.

Infecciones fúngicas.

Criptococosis.

La infección por *Cryptococcus neoformans* es la micosis sistémica que afecta con mayor frecuencia el SNC; su incidencia surge de la aparición del sida. Se adquiere por inhalación y, cuando se invade el SNC, causa una meningitis crónica basal junto a la presencia de numerosos agregados de microorganismos distribuidos por el parénquima cerebral, con escasa reacción inflamatoria.

En ausencia de infección por VIH, la meningitis criptocócica se presenta casi siempre en pacientes con linfoma, leucemia, tratamiento prolongado con glucocorticoides u otras situaciones que alteren la inmunidad celular.

Cuadro clínico.

Es frecuente en pacientes con enfermedades crónicas, como diabetes mellitus o cirrosis hepática, e incluso sin enfermedad subyacente alguna. Los síntomas más frecuentes son fiebre y cefalea. Existe rigidez de nuca en más de la mitad de los casos y papiledema en alrededor de la cuarta parte. Habitualmente, el cuadro se instaura de forma subaguda y a veces es índole. En raras ocasiones la presentación es aguda, con fiebre alta y síndrome meníngeo. En otros casos, la forma de presentación consiste en una hidrocefalia de causa desconocida.

Tratamiento.

Consiste en la combinación de anfotericina B 0,3 mg/kg de peso y día, y 5-fluorocitosina, 150 mg/kg de peso y día, administrada durante un periodo de 6 semanas. Si no es posible utilizar la 5-fluorocitosina, se debe administrar dosis superiores de anfotericina B, de 0,7 mg/kg de peso y día. Otra opción, menos eficaz pero más cómoda y mejor tolerada, consiste en la administración de fluconazol, 400 mg/24h. esta alternativa se utiliza con frecuencia en el tratamiento de pacientes con sida.

Aspergilosis.

Se denomina aspergilosis invasiva a la infección sistemática producida por distintas especies de Aspergillus, entre las que destaca A. fumigatus. Las formas esporuladas de estos hongos se hallan en el medio ambiente y, por inhalación, pueden colonizar con facilidad las fosas nasales y las vías respiratorias superiores. La infección invasiva, caracterizada por la presencia de hifas en los vasos sanguíneos con producción de hemorragia, trombosis y necrosis tisular, solo acontece en inmunodeprimidos.

La aspergilosis puede provocar una infección sinusal invasiva, similar a la mucormicosis rinocerebral, que se inicia en el paladar o en los senos paranasales y se disemina por contigüidad a través de la órbita y los senos adyacentes hasta el cerebro. Es muy sugestivo de este diagnóstico el hallazgo de una escara negra, necrótica, en el paladar o en la mucosa nasal, así como la presencia de exudado necrótico en los senos afectados y la pérdida de visión cuando existe afección de la órbita.

Cuadro clínico.

La afección del SNC se produce casi siempre por diseminación hematógena desde el pulmón. La participación pulmonar es prácticamente constante, pero puede ser asintomática. Los síntomas respiratorios y neurológicos suelen manifestarse de forma simultánea. Estos últimos incluyen distintos síndromes isquémicos, convulsiones y alteraciones de la conciencia.

Tratamiento.

El tratamiento de elección es el voriconazol, del grupo de los triazoles, que es eficaz, bien tolerado y penetra bien en el SNC; se administra una primera dosis de 6 mg/kg por vía i. v., que se repite a las 12 h, continuando luego con dosis de 4 mg/ kg cada 12 h; posteriormente, si la evolución es favorable, se puede cambiar el tratamiento a la vía oral en dosis de 200 mg cada 12h. la alternativa al voriconazol es la anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso y día.

Candidiasis.

La afección del SNC por Candida spp. es poco frecuente, ocurre casi siempre en pacientes inmunodeprimidos y se produce por diseminación hematógena en el curso de una candidiasis sistémica. La existencia de un foco mantenido de candidemia, como una flebitis séptica o una endocarditis, así como la neutropenia profunda y prolongada, son factores de riesgo para la invasión del SNC. La forma clínica más común es la de una meningitis subaguda o crónica, muy parecida a la meningitis criptocócica o a la tuberculosa, aunque también puede manifestarse por una lesión parenquimatosa ocupante de espacio. El tratamiento consiste en la administración de anfotericina B (0,5 mg/kg de peso y día) o anfotericina B liposómica (5 mg/kg de peso y día). Alternativamente puede utilizarse fluconazol (400 mg/24 h).

Infecciones protozoarias.

Meningoencefalitis amebiana primaria.

Su gente causal es la Naegleria fowleri, una ameba de vida libre cuyo hábitat principal lo constituyen los remansos o lagos de agua dulce. Afecta a niños y adultos

jóvenes previamente sano, quienes adquieren la infección tras el baño de dicha agua, sobre todo si su temperatura es elevada. La inoculación ocurre en la mucosa nasal y, por vías submucosa, la ameba penetra en el SNC a través de la lámina cribosa, para causar una meningoencefalitis fulminante en la que coexisten una meningitis purulenta y una encefalitis hemorrágica.

Tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento realmente eficaz, los escasos pacientes que han sobrevivido fueron tratados con altas dosis de anfotericina B y rifampicina. Es probable que este indicada la administración de manitol y dexametasona.

Encefalitis amebiana granulomatosa.

Constituye también una entidad muy rara causada por diversas especies de acanthamoeba. Se comporta como una infección oportunista que afecta a pacientes inmunodeprimidos. El microorganismo llega al SNC por vía hematógena, desde un foco pulmonar, sinusal o cutáneo. Allí causa una encefalitis inicialmente focal, sin ameningitis, que progresa de modo subagudo hacia una encefalitis difusa que causa la muerte del paciente en un plazo corto, de días a semanas.

Tratamiento.

No existe tratamiento eficaz, aunque se ha sugerido que la rifampicina podría ser de alguna utilidad.

Infecciones víricas.

Meningitis y encefalitis aguda.

En algunas áreas geográficas de América y Asia ocurren brotes epidémicos de encefalitis en estaciones del año concretas, que suelen estar causadas por arbovirus transmitidos por insectos.

El síndrome de meningoencefalitis aguda puede deberse a múltiples causas cuya correcta identificación es importante para instaurar un tratamiento adecuado. Se deben considerar causas infecciosas no víricas como infecciones bacterianas focales, sobre todo el empiema subdural o la tromboflebitis de senos venosos y, más raramente, los abscesos o los granulomas intracerebrales. En pacientes con sida debe considerarse la toxoplasmosis cerebral. Las infecciones causadas por bacterias piógenas parcialmente tratadas, o por Legionella, Mycoplasma, listeria, rickettsias, leptospiras, borrelias, brucelas y Treponema pallidum, pueden cursar con cuadros de meningoencefalitis.

Encefalitis hepática.

Se caracteriza por la presencia de lesiones que predominan en la región basal de los lóbulos frontales y temporales y que tienen un intenso componente hemorrágico y necrótico.

La meningitis puede ser muy benigna o autolimitarse en pocos días. Cuando hay encefalitis, suele evolucionar en días y es similar al de cualquier otra etiología, pero, por la particular distribución de las lesiones patológicas, predominan los síntomas que traducen la lesión de los lóbulos temporales, como afasia, trastorno de la conducta y de la memoria, crisis epiléptica de semiología compleja o alucinaciones gustativas u olfatorias.

Cuadro clínico.

La meningitis aguda se caracteriza por la aparición aguda, en horas o más raramente en días, de un síndrome febril acompañado de cefalea y rigidez de nuca (síndrome meníngeo). La encefalitis se define por un síndrome febril acompañado de signos o síntomas de afección del SNC, alteración variable de la conciencia, que puede oscilar desde un discreto trastorno confusional hasta el coma profundo, junto con: a) alteraciones neurológicas focales, como afasias, déficit motor y trastornos visuales; b) convulsiones, y c) mioclonías multifocales.

Tratamiento.

Las encefalitis agudas víricas, con excepción de la causada por el virus del herpes, no tienen tratamiento específico. El tratamiento de la encefalitis herpética consiste en Aciclovir, 10 mg/kg de peso cada 8 h por vía intravenosa durante 10 días.

Panencefalitis esclerosante subaguda (enfermedad de Van Bogaert).

Es causada por el virus del sarampión que, después de la infección típica, persiste durante años en el SN y con posterioridad destruye las neuronas y las células gliales. La infección afecta tanto a la sustancia blanca como a la corteza, y se observan infiltrados inflamatorios perivasculares e intraparenquimatosos. Las células infectadas tienen cuerpos nucleares de inclusión formados por agregados de virus.

Cuadro clínico.

Es relativamente estereotipado y se manifiesta en niños y adolescentes que, en general, han padecido el sarampión antes de los 2 años de edad. En un período inicial, el niño presenta trastornos de conducta y alteración mental, que se refleja en su rendimiento escolar. Posteriormente aparecen trastornos motores en forma de ataxia e incoordinación, junto con crisis epilépticas y mioclonías; algunos pacientes presentan también una coriorretinitis progresiva. En un período de 1-3 años se produce una alteración mental y motora importante, que deja al paciente en un estado vegetativo.

Tratamiento.

La vacunación contra el sarampión ha logrado disminuir de forma notable la incidencia de la enfermedad, si bien algunos casos se han atribuido a la propia vacuna. Se han descrito casos de remisiones prolongadas tras tratamiento con interferón a intraventricular asociado a ribavirina intravenosa.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Es una enfermedad causada por la infección del SNC por un poliomavirus (virus JC) que destruye de manera selectiva los oligodendrocitos, para provocar la desmielinización de las sustancias blancas cerebrales. Afecta a inmunodeprimidos debido a la infección por VIH-sida, por enfermedades hematológicas malignas, receptores de trasplantes o tratados con inmunodepresores/antineoplásicos.

Cuadro clínico.

Se manifiesta por un déficit focal neurológico, junto con deterioro cognitivo. La afección frecuente de los lóbulos parietooccipitales ocasiona trastornos visuales como hemianopsia homónima o ceguera cortical, y trastornos apráxicos. Durante la

evolución, la mayoría de los pacientes presenta hemiparesia o cuadriparesia progresivas, y deterioro mental.

Tratamiento.

No existe ningún tratamiento efectivo. La reconstitución del sistema inmune, con eliminación o disminución de terapia inmunodepresora, y la optimización de la terapia antirretrovírica altamente activa, se asocia al mejor pronóstico.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles.

Se produce por el cambio conformacional de una proteína celular normal, la proteína prion celular (PrP^c), en una isoforma anómala.

La PrP^c es codificada en el hombre por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 20. Sus mutaciones o inserciones originan las formas hereditarias de esta enfermedad, como el síndrome de Gerstmann-sträussler, la ECJ familiar y el insomnio familiar mortal

Cuadro clínico.

La ECJ esporádica ocurre en la sexta o séptima décadas de la vida y se caracteriza por un curso clínico que causa la muerte del 50% de los pacientes en 4-6 meses. La enfermedad se manifiesta por un deterioro rápidamente progresivo de las funciones corticales, junto con grados variables de disfunción motora y trastornos visuales. Durante la evolución aparecen mioclonías asimétricas, que posteriormente se generalizan. Los estudios de TC craneal y LCR son normales o muestran cambios inespecíficos. Sin embargo, en la RM craneal se puede observar una hiperintensidad en ganglios basales (70% de los pacientes) y el EEG revela (67%) la presencia de complejos periódicos bifásicos o trifásicos, a intervalos de uno a varios segundos, que son característicos, pero no patognomónicos.

No existe tratamiento específico para esta enfermedad.

Hipertensión intracraneal.

Se trata de una cefalea de corta evolución, de predominio matutino y empeora con los esfuerzos. No es infrecuente la diplopía por parálisis del VI nervios craneales. En el fondo de ojo hay edema de papila. Puede ser secundaria a cualquier tipo de proceso ocupante de espacio intracraneal: tumores, hematoma intracraneal, hematoma o infección. En todos estos casos es excepcional la cefalea aislada. La presencia de sintomatología focal o de crisis epiléptica suele ser la normal.

En los pacientes con cefalea por hipertensión intracraneal es obligatoria la TC/RM de cráneo. Si esta fuera normal, probablemente se trata de un síndrome de hipertensión intracraneal primaria o pseudotumor cerebral.

Afecta a mujeres de alrededor de 30 años y obesas y cursa con hipertensión intracraneal sin focalidad neurológica, que suele permanecer durante meses y puede ser recurrente. El pronóstico es benigno, salvo por la potencial aparición de atrofia óptica, lo que aconseja cuantificar la agudez visual en intervalos prudentiales de tiempo.

Diagnostico.

Residen cuatro criterios: a) clínica de hipertensión intracraneal aislada; b) TC y RM de cráneos normales; c) composición de LCR normal, y d) presión de salida del LCR.

Tratamiento.

Consiste en dieta hipocalórica y acetazolamida.

Análisis de líquido cefalorraquídeo.

La dificultad de obtener el LCR obliga a que de cada muestra se extraiga toda la información posible y a que se procese siempre de manera urgente para que no se falseen los resultados. Un tiempo de demora excesivo provoca el descenso de la glucosa, el deterioro de la morfología de las células y el que los cultivos sean negativos. Los principales valores del LCR son:

Análisis	Valores normales
Presión de salida	60-200 mmH ₂ O
CÉLULAS:	
• Leucocitos	< 5/mm ³ Ninguno
• Eritrocitos	
• Glucosa	50-80 mg/dl o 60-80% de la glucosa plasmática
PROTEÍNAS TOTALES:	
• Lumbar	15-45 mg/dl
• Cisternal	10-25 mg/dl
• Ventricular	6-15 mg/dl
Albúmina	10-35 mg/dl
IgM	37-374 ng/ml
IgG	< 8,4 mg/dl
Índice de IgG	< 0,77
Gammaglobulina	6-13% de las proteínas totales
Bandas oligoclonales	0-1 bandas
Proteína 14-3-3	Negativa
LDH	≈10% de LDH plasmático
ADA	< 10 U/l
Marcadores tumorales	< 1-2% de los marcadores tumorales plasmáticos

La presencia de polímeros de haptoglobina, una molécula de gran tamaño, es el mejor marcador de rotura de la BHE. Se conocen más de 300 proteínas en el LCR, pero su determinación no se ha extendido a la práctica clínica, salvo algunos marcadores tumorales.

La proteína 14-3-3 se encuentra elevada en los pacientes con enfermedades por priones. Pero su especificidad es relativamente baja. Se ha introducido una nueva prueba de amplificación de la PrPres en el LCR (RTQuIC, *real-time quaking-induced*

conversion) con una sensibilidad y especificidad del 100% (sobre todo si se combina con la misma prueba en una biopsia del neuroepitelio nasal).

La tasa de ácido láctico y pirúvico está elevada en los pacientes con encefalopatías mitocondriales.

Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) respecto a los sanguíneos se encuentran elevados en enfermedades cerebrovasculares agudas, tumores y meningitis (más en las de etiología bacteriana).

Los niveles de proteína tau (τ), total y fosforilada, están aumentados, y los de β -amiloide, disminuidos en la enfermedad de Alzheimer prodrómica. Los niveles de hipocretina son muy bajos en la narcolepsia con cataplejía.

La elevación de los marcadores tumorales en el LCR cuando existe sospecha de carcinomatosis meníngea puede ser útil si las citologías y la neuroimagen son negativas.

Traumatismo craneoencefálico (TCE).

Se define como cualquier lesión del conjunto craneoencefálico que se asocie a síntomas o signos atribuibles al traumatismo tales como alteraciones del nivel de conciencia, amnesia, cualquier otra alteración neurológica o neuropsicológica, fractura craneal, lesión intracraneal o la muerte del paciente.

Fisiopatología.

En el momento del impacto se producen inmediatas que se definen como primarias. Las fracturas craneales, las contusiones y las laceraciones cerebrales, así como la lesión axonal difusa, se incluyen en este apartado. A partir de este momento se produce una situación en la que pueden sobrevenir diversos procesos susceptibles de empeorar la situación, como hematomas intracraneales, edema e hinchazón cerebral e isquemia, que generan el daño secundario. Se entiende como daño terciario el relativo a procesos químicos lesivos para el encéfalo y que se genera partir del dalo primario.

La escala de coma de Glasgow.

La exploración neurológica del paciente con traumatismo craneoencefálico debe ser simple, objetiva y rápida. Han de evitarse términos ambiguos como estuporoso, somnoliento, inconsciente o comatoso. Por ello se ha universalizado el empleo de la escala de coma de Glasgow (GCS), que utiliza tres parámetros: la respuesta verbal, la respuesta ocular y la respuesta motora. Su puntuación oscila entre 3 y 15, debe desglosarse en cada apartado, y siempre se puntuará la mejor respuesta.

La respuesta verbal no puede obtenerse del paciente intubado y la respuesta de apertura ocular también es problemática en casos en que se hayan producido lesiones faciales que dificulten esta observación.

En cuanto a la respuesta motora hay que tener en cuenta, en los pacientes que no pueden colaborar, el estímulo que la produce ha de ser de intensidad suficiente y se situara por encima de un posible nivel de afección medular en caso de ausencia de respuesta. La ausencia de respuesta motora se valora con un punto. La

respuesta en extensión con gran hipertonia se valora con dos puntos, y también es conocida como respuesta en descerebración. La respuesta con flexión espástica de todas las articulaciones de las extremidades superiores asociadas a abducción de los brazos sobre el tronco se valoran tres puntos y se conocen también como respuesta de decorticación.

Debe evaluarse cada ojo con una luz suficientemente intensa, y registrarse tanto el tamaño en milímetros de cada pupila como su reactividad a la luz; el otro ojo debe de estar cerrado para evitar el reflejo consensual pupilar.

En el paciente consciente y colaborador, el examen neurológico motor y sensitivo debe completarse en las cuatro extremidades. Se procederá a realizar examen de los reflejos osteotendinosos, el reflejo plantar y el reflejo bulbocavernoso en caso de sospecha de lesiones espinales. La inspección física del cráneo debe buscar signos de fractura de base de cráneo tales como hematomas en ojo de mapache o en anteojos, equimosis retroarticular o signo de Battle, hemotimpano o laceración del meato auditivo externo y/o rino- u otoliquorraquia. Debe inspeccionarse así mismo la calota y la cara en busca de fracturas y signos de traumatismo.

Tratamiento.

Una vez establecido el diagnóstico de TCE debe evaluarse la gravedad del mismo para definir el tratamiento. Una clasificación habitual se basa solo en las GCS, y en ellas se considera leve si las GCS es 13-15, moderado si es 9-13 y grave si es 3-8. El TCE mínimo vendrá definido por GCS de 15, ausencia de pérdida de conciencia y recuerdos del episodio.

El traumatismo se considera leve si el GCS es de 14, o siendo 15, el paciente ha perdido conciencia durante menos de 5 min o se halla menos alerta o presenta problemas de memoria. La recomendación es realizar una TC craneal, ya que con frecuencia existen lesiones en este grupo de pacientes, y mantener observación durante unas horas en urgencias si la TC es normal. Cuando la TC no es normal debe ingresarse al paciente y actuar en consecuencia.

El TCE se considera moderado en el caso de GCS 9-13 o si el paciente presenta una pérdida de conciencia prolongada (más de 5 min) o un déficit neurológico focal. Estos pacientes deben ingresar con una vigilancia neurológica más intensiva y ser trasladados a un centro neuroquirúrgico. En estos dos grupos de pacientes, si la evolución es favorable suele realizarse una TC antes de darlos de alta para descartar contusiones y hematomas de evolución más tardía.

Se considera un TCE grave si la GCS es de 5-8 y crítico entre 3-4. En estos pacientes se suele asegurar la vía aérea mediante intubación y se coloca un sistema de registro de PIC para monitorizar la situación intracraneal y guiar la terapéutica. Otras monitorizaciones adicionales pueden ser la oximetría del bulbo yugular (SjO₂) y el Doppler transcraneal, como más frecuentes, pero también pueden realizarse espectroscopia transcraneal, medición de flujo sanguíneo yugular por termodilución, SPECT, flujometría por láser Doppler, técnicas de difusión térmica cortical, microdiálisis cerebral o medición de la presión parcial de oxígeno.

La diana terapéutica es mantener las PIC por debajo de 20 mm Hg y la PPC por encima de 70 mm Hg. Otras medidas deberían ser sistemáticas, tales como elevar la cabecera de la cama a 30-45°, evitar la hipotensión, mantener una sedación adecuada y prevenir la hiperglicemia y la fiebre. En hematomas epidurales y subdurales de grosor superior a 1 cm y contusiones voluminosas (más de 25 mL) que causen deterioro progresivo suele realizarse tratamiento quirúrgico para compensar la PIC. Si el paciente no responde a esta primera línea de tratamiento, debe considerarse la repetición de la TC para descartar nuevas lesiones cerebrales y valorar mediante EEG posibles crisis comiciales o status epiléptico

Lesiones intracraneales más frecuentes

Hematoma epidural.

Es la causa más grave del deterioro secundario. Su incidencia es baja (2% de los traumatismos graves). Se produce por la rotura de una arteria meníngea, por lo que se desarrolla muy rápidamente, en minutos o unas horas después del golpe. Hay, sin embargo, hematomas epidurales de desarrollo lento en varios días y otros excepcionalmente crónicos. Son más frecuentes en la región temporal por rotura de la arteria meníngea media en su trayecto dentro de la escama frágil del temporal, pero pueden ocurrir en cualquier otra localización, incluso en la fosa posterior. Algunos deben ser de origen venoso, pues no se demuestra la lesión arterial.

La cefalea, los vómitos y la obnubilación preceden a la entrada en coma con rigidez de descerebración por compresión del tallo cerebral. En primer lugar, se dilata la pupila del lado del hematoma por hernia temporal que comprime el III par. El hematoma epidural aparece en la TC como una imagen extracerebral, de forma lenticular, muy hiperdensa y homogénea, salvo que contenga burbujas de aire, que entran por la fractura craneal. La arteriografía puede demostrar el punto de rotura de la arteria con un falso aneurisma. La evacuación del hematoma y la ligadura de la arteria que sangra es una urgencia vital. La mortalidad de los pacientes con hematoma epidural diagnosticado y operado es del 16 al 32%, diferencias que dependen solo del número de pacientes operados tardíamente en coma profundo con compresión del tallo cerebral.

Hematoma subdural.

Se le da cada vez más importancia en la evolución desfavorable de muchos pacientes, por asociarse con un vasoespasmo similar al de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas y que es responsable del desarrollo de hidrocefalia y de isquemia e infartos retardados.

Hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo, situado entre la aracnoides y la piamadre, en el que se encuentra el líquido cefalorraquídeo. Se denomina HSA primaria cuando el sangrado se inicia en dicho espacio; secundaria cuando procede de otro espacio

meníngeo, el parénquima cerebral o el sistema ventricular, y espinal cuando se inicia en el espacio subaracnoideo espinal o medular.

Es mayor en el sexo femenino y predomina entre los 40 y 60 años, aunque puede ocurrir en edades extremas. Diversos estudios sugieren su relación con factores hormonales y raciales, con una menor incidencia de HSA en la etnia blanca. La HTA, el tabaquismo, el abuso de alcohol y el abuso de drogas simpaticomiméticas se han identificado como factores de riesgo de HSA.

El síntoma inicial más frecuente de la HSA es una cefalea brusca, muy intensa, localizada o generalizada, espontánea en la mayoría de pacientes, o desencadenada por un esfuerzo físico. Esta cefalea en ocasiones se irradia a la columna vertebral y una raquialgia puede ser la primera manifestación de la HSA espinal. La HSA se acompaña con frecuencia de náuseas y vómitos, y puede seguirse de agitación, confusión, disminución transitoria del nivel de conciencia, crisis epilépticas y síntomas neurológicos focales, tales como paresia, hipoestesia, afasia, alteración visual, diplopía y ataxia. El signo más habitual es la rigidez de nuca, acompañada o no de los signos de Kernig y Brudzinski; puede estar ausente en los pacientes en coma.

Hemorragia intraventricular.

La Hemorragia Intraventricular (HIV) es la variedad más común de hemorragia intracraneal del Recién Nacido (RN). La HIV generalmente se origina en la matriz germinal, zona situada en los ventrículos laterales, cerca de la cabeza del núcleo caudado, estando irrigada fundamentalmente por ramas perforantes de la Arteria Recurrental de Huebner, rama de la Arteria Cerebral anterior, y otros ramos perforantes de la Arteria Cerebral Media.

La matriz germinal está constituida fundamentalmente por células con gran actividad proliferativa, que son precursoras en las semanas 10 y 20 de la vida intrauterina de las neuronas y en el último trimestre de los astrocitos y oligodendroglías, los elementos de soporte en ésta zona son pobres y están inmersos en numerosos canales vasculares de paredes muy finas, en ocasiones sin capas musculares y venas que drenan al sistema venoso profundo, siendo los capilares entre estos dos elementos vasculares muy rudimentarios, por lo demás la zona carece de mielina y por tanto se desprende de todos estos elementos que la misma es muy susceptible a cualquier insulto. Cuando se produce un sangramiento el mismo se disemina a los ventrículos laterales, generalmente de manera asimétrica, teniendo la sangre la tendencia a coleccionarse en la región de los cuernos occipitales y en la fosa posterior, pudiendo producir oclusión de la salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el IV ventrículo por la acción de la masa de sangre o por aracnoiditis química. También puede ocluirse el acueducto de Silvio y bloquearse el espacio subaracnoideo de la convexidad, de por sí inmadura en éstos pequeñitos. Todas éstos eventos son los que pueden llevar a que se produzca una hidrocefalia.

La HIV tiene generalmente un inicio súbito, a las 24 - 48 horas del nacimiento, pudiendo aparecer en un prematuro con una clínica post-parto normal y lógicamente debe esperarse su aparición en los que tienen cuadros respiratorios asociados, en los nacidos de madres muy jóvenes, en los de peso muy bajo y cuando el período gestacional es más corto, recordar que el 90% de los nacidos con una edad gestacional de menos 32 semanas hacen HIV. El cuadro habitual es de aparición de convulsiones, paro cardíaco o apnea prolongada, con toma del sensorio, fontanela abombada y caída del hematocrito; pero hay pacientes que pueden tener poca o ninguna sintomatología y por esto es importante descartar una HIV ante la presencia de una caída del hematocrito sin explicación aparente. Se conoce que una fontanela normotensa no descarta un cuadro de HIV. Nosotros tenemos pacientes RN que llegaron a nuestro servicio para tratamiento de una hidrocefalia aparentemente congénita (sin antecedentes de ningún tipo que sugiriera que fuera secundaria) y detectamos que eran portadores de un líquido ventricular hemorrágico; por eso es nuestra práctica en la actualidad realizar una punción ventricular para estudio del LCR (tanto del aspecto como citoquímico) a toda hidrocefalia que debuta en los primeros treinta días de la vida.

Hemorragia intraparenquimatosa.

La hemorragia intraparenquimatosa se define como la extravasación aguda de sangre dentro del parénquima cerebral secundaria a una rotura vascular espontánea no traumática cuya forma, tamaño y localización es muy variable. Se puede limitar sólo al parénquima o puede extenderse al sistema ventricular y/o al espacio subaracnoideo. En el 85% de los casos es primaria, producida por la rotura espontánea de pequeños vasos y arteriolas dañados por la hipertensión arterial (HTA) crónica o angiopatía amiloidea. La HV es primaria cuando la presencia de sangre se da únicamente en los ventrículos, sin que exista lesión intraparenquimatosa periventricular, y es debida a la rotura de plexos coroideos por efecto de la HTA. El sangrado parenquimatoso aparece por rotura en puntos de la pared de pequeñas arterias dilatadas, generados por el efecto mantenido de la HTA. En general, son arterias penetrantes, ramas de las arterias cerebrales anterior, media, posterior y basilar. Existe degeneración de la capa media y muscular, con hialinización de la capa íntima, microhemorragias y trombos intramurales, así como degeneración de la túnica media. En general, el sangrado tiene lugar cerca de la bifurcación de arterias donde la degeneración de la capa media y muscular es más prominente.