

SAM · MEDICINA INTERNA

11

Neurología

16 artículos

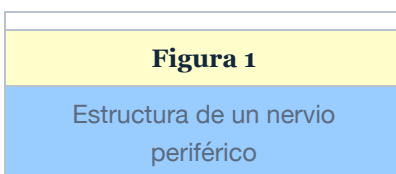
II ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

DR. COLIN H. CHALK, C.M.

DR. PETER JAMES DYCK

El sistema nervioso periférico (SNP) incluye todos los nervios craneales (excepto el primero y el segundo), las raíces nerviosas, los ganglios espinales, los nervios segmentarios, los plexos nerviosos y los nervios de las extremidades. El papel del SNP es simple pero vital: asociar el sistema nervioso central al ambiente externo y al medio interno del organismo.

Los nervios periféricos están compuestos por fascículos de endoneurio que contienen varios miles de axones y varias células de apoyo [*ver figura 1*]. Cada fascículo endoneural está envuelto por el perineurio (varias capas concéntricas de células semejantes a fibroblastos). Los troncos nerviosos están formados por varios fascículos endoneurales unidos entre sí por el epineurio (una malla laxa de colágena y fibroblastos). Existen dos redes compartamentales de vasos sanguíneos en los nervios, un sistema epineural de arteriolas y vénulas, que son tributarias de los vasos principales de las extremidades, y microvasos semejantes a capilares en el endoneurio. Las anastomosis entre las dos redes son extensas, lo que permite una irrigación abundante.



Cada axón es una extensión longitudinal de un cuerpo celular neuronal. La función y mantenimiento de los axones depende de la maquinaria bioquímica y genética del cuerpo celular. Un sistema bidireccional dependiente de energía de transporte axonal envía moléculas estructurales y de señales entre el cuerpo celular y el axón terminal. Los axones motores, sensoriales y autonómicos se mezclan en la mayoría de los nervios, pero los cuerpos celulares se agrupan en forma separada en la médula espinal, el tallo cerebral (motor), los ganglios de las raíces dorsales (sensorial) y los ganglios paravertebrales y somáticos (autonómicos).

Alrededor de un cuarto de los axones del SNP son mielinizados. La mielina es producida y mantenida por las células de Schwann, las células de apoyo más importantes en el endoneurio. Durante el desarrollo las células de Schwann elaboran grandes cantidades de membrana citoplásmica para formar una espiral

alrededor de los axones. La membrana citoplásmica forma la capa lamelar de mielina. Una sola célula de Schwann mieliniza 0.2 a 1.8 mm de membrana citoplásmica a lo largo de un solo axón, lo que significa que la mielina que cubre toda la longitud de un solo axón es producto colectivo de varios cientos de células de Schwann consecutivas. Los axones no mielinizados, más numerosos, también se asocian íntimamente con las células de Schwann. El desarrollo normal de los axones y el desarrollo normal de las células de Schwann son interdependientes y se conocen muchos detalles de sus complejas interacciones.

Para los primeros anatomistas fue lógico dividir al sistema nervioso en central y periférico. Esa división no es arbitraria y varias diferencias entre el sistema nervioso periférico y el central tienen importancia clínica. Muy aparente es la simplicidad funcional del SNP. En esencia, es un sistema que transmite las señales motoras, sensoriales y autonómicas entre el SNC y las estructuras somáticas. La correlación clínica consiste en el limitado repertorio de síntomas y signos producidos por malfunción del SNP. Es poco lo que se puede inferir sobre la causa del trastorno de un nervio periférico a partir solo de los síntomas y signos.

La segunda característica distintiva del SNP es su accesibilidad. A diferencia del cerebro y la médula espinal, que están bien protegidos por estructuras óseas, la mayoría de los nervios periféricos tienen la mayor parte de su curso a muy poca distancia por debajo de la piel. Esto simplifica el estudio directo de las características eléctricas e histológicas. La evaluación clínica de las enfermedades del SNP se ha facilitado mucho por los estudios de conducción nerviosa y la biopsia de nervio, que pueden realizarse prácticamente sin riesgo para el paciente.

La capacidad de regeneración difiere entre el sistema nervioso periférico y el central. En el SNC maduro ocurre muy poco o ningún crecimiento de axones después de una lesión. Sin embargo, un nervio periférico lesionado con frecuencia puede regenerarse grandes distancias y restablecer conexiones funcionales. Por lo tanto, muchos trastornos de los nervios periféricos tienen posibilidad de recuperación de la función con el tratamiento.

Durante mucho tiempo se pensó que la diferencia en la capacidad regenerativa se relacionaba con alguna propiedad intrínseca de las neuronas del SNP. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que el factor crítico se basa en los tejidos de apoyo. Si un haz de fibras nerviosas del SNC (v.gr., el nervio óptico o la médula espinal) es seccionado y después se reanastomosa de inmediato, existe poco crecimiento axonal. Sin embargo, si el extremo proximal de la misma lesión se anastomosa a un injerto de nervio periférico, el extremo axonal se extenderá varios milímetros a través del injerto de nervio periférico y puede incluso establecer conexiones funcionales con neuronas blanco del SNC.

Las bases celulares y moleculares de esta diferencia entre los tejidos de apoyo del SNP y del SNC no se conocen del todo. La célula de Schwann (exclusiva del SNP) parece ser la clave, aunque otras células (v.gr., fibroblastos y macrófagos) quizá participen también. Se piensa que la célula de Schwann y el medio extracelular del nervio periférico proporcionan un ambiente favorable para el crecimiento axonal, atrayendo y quizá guiando los muñones axonales. Dos principales clases de moléculas influyen en el

crecimiento y desarrollo de los extremos axonales in vivo: los factores de crecimiento y las moléculas de adhesión. Algunas de éstas (v.gr., factor de crecimiento neural, N-cadherina y laminina) han sido bien caracterizadas. La comprensión de los eventos moleculares en la regeneración del SNP es un área de investigación activa dentro de la neurociencia que tiene importantes implicaciones biológicas y clínicas.¹

Síntomas de los trastornos de los nervios periféricos

Los trastornos del SNP producen combinaciones de síntomas motores, sensoriales y autonómicos. Estos síntomas están determinados principalmente por la clase de fibras nerviosas afectadas (v.gr., motoras o sensoriales) y por la localización de las lesiones, más que por la etiología del proceso. Los síntomas motores incluyen debilidad (una molestia frecuente), atrofia muscular, fasciculaciones y calambres; estas dos últimas molestias pueden descubrirse solo después del interrogatorio específico. Los síntomas sensoriales incluyen la pérdida de ciertos tipos de sensación y la presencia de piquetes o sensación de quemadura. La propia descripción de la calidad y distribución de los síntomas sensoriales suele ser más reveladora que el examen mismo. Los síntomas sensoriales suelen ser desagradables o dolorosos. El dolor es un síntoma común en los padecimientos de los nervios periféricos y ocurre con frecuencia asociado con otros síntomas neuropáticos. Si el dolor es el único síntoma, su causa puede relacionarse con estructuras diferentes a los nervios periféricos. Los síntomas autonómicos son heterogéneos y con frecuencia se descubren por interrogatorio directo porque pueden no parecer relacionados para el paciente. Son comunes el mareo ortostático, la sudoración excesiva o disminuida, la impotencia o falla eyaculatoria y la alteración en la motilidad gastrointestinal (en especial el retraso en el vaciamiento gástrico).

Pruebas de laboratorio para los trastornos de los nervios periféricos

Con frecuencia se requieren estudios de laboratorio y gabinete para aclarar el origen de un trastorno del nervio periférico. Además de las pruebas usadas en la evaluación de otros tipos de enfermedad neurológica (v.gr., punción lumbar), se cuenta con técnicas para estudiar en forma directa la fisiología y la histología de los nervios periféricos.

ESTUDIOS DE CONDUCCION NERVIOSA

Los estudios de conducción nerviosa proporcionan indicación sobre el número de axones motores y sensoriales mielinizados en diversos nervios y de la velocidad de transmisión del impulso en estas fibras. El procedimiento consiste en despolarizar un segmento corto de un nervio con una corriente eléctrica breve y registrar los potenciales de acción al propagarse por el nervio. Por este procedimiento se activan fibras tanto motoras como sensoriales y las respuestas motoras y sensoriales se distinguen entre sí al registrar una rama cutánea del nervio (sensorial) o un músculo inervado (motor).

Los estudios de conducción apoyan el diagnóstico de neuropatía y son una manera objetiva de vigilar la evolución de la enfermedad. Permiten también inferir si una enfermedad afecta principalmente los

axones o sus vainas de mielina, una distinción importante en el diagnóstico diferencial de la polineuropatía. Si los estudios de conducción nerviosa muestran menor amplitud motora y sensorial pero velocidad de conducción conservada, el proceso patológico subyacente será probablemente pérdida o destrucción de axones. Por el contrario, si las amplitudes están relativamente conservadas y existe retraso marcado de la velocidad de conducción o bloqueo de la misma, la alteración podrá estar en la vaina de mielina.

ELECTROMIOGRAFIA CON AGUJA

La electromiografía con aguja es una investigación complementaria que suele realizarse al mismo tiempo que los estudios de conducción. El procedimiento consiste en registrar la actividad eléctrica en el músculo usando un electrodo de aguja insertado en el músculo. Los músculos se examinan en reposo y durante una contracción voluntaria lenta. Si la actividad eléctrica produce un patrón anormal, el electromiógrafo puede determinar si la debilidad del paciente es resultado de un músculo enfermo o de alteración en el nervio motor. En un paciente con neuropatía periférica la electromiografía es útil para detectar pérdida discreta de axones que puede no detectarse en los estudios de conducción nerviosa. La electromiografía también es útil para definir la localización precisa de la lesión en una mononeuropatía.

BIOPSIA DE NERVIO

La biopsia de nervio puede ser útil para el diagnóstico en pacientes seleccionados. La biopsia de nervio sural suele ser la preferida en la mayoría de los casos, ya que causa pérdida sensorial en un área pequeña del lado lateral del pie y esta suele ser bien tolerada. La biopsia de nervio puede proporcionar un diagnóstico específico (v.gr., vasculitis necrosante) pero con gran frecuencia da información menos específica que puede ser útil al combinarla con los otros datos clínicos. Además de la alteración en el número o tamaño de los axones, la alteración más encontrada en la biopsia de nervio es la inflamación, que suele relacionarse con alteración en la función inmunológica. En ocasiones puede diagnosticarse una enfermedad que afecte tanto el SNC como el SNP (v.gr., leucodistrofia metacromática).

El examen patológico adecuado de una biopsia de nervio requiere de técnicas disponibles solo en laboratorios especializados. Cuando no se dispone de estos servicios en la localidad, el paciente debe ser referido a una institución adecuada.

Enfermedades de los nervios periféricos

Es útil dividir las enfermedades del SNP en las que afectan nervios únicos (mononeuropatías) y las que afectan al SNP en forma difusa (polineuropatías). Una mononeuropatía afecta un nervio craneal o de una extremidad (ver adelante). En general, las mononeuropatías ocurren en personas por lo demás sanas, causan síntomas molestos pero no incapacidad, y suelen mejorar en forma espontánea con el tiempo.

MONONEUROPATIAS CRANEALES

Las neuropatías pueden aparecer en cualquier nervio craneal [*ver tabla 1*]. Los pares craneales séptimo (facial), quinto (trigémino) y tercero (oculomotor) son los asociados con la mayoría de las mononeuropatías craneales que se encuentran en la práctica clínica.

Tabla 1 Neuropatías craneales comunes

<i>Nervio craneal</i>	<i>Efectos de la lesión</i>	<i>Causas</i>
Olfatorio (I)	Pérdida de olfato	Traumatismos, meningioma de la cintilla olfatoria
Optico (II)	Pérdida de la visión (heminaopsia monocular o bitemporal)	Neuritis óptica, tumores hipofisarios, neuropatía óptica isquémica, glioma del nervio óptico, enfermedad de Leber
Oculomotor (III)	Debilidad de la aducción, elevación y depresión del ojo Ptosis Pupila dilatada y no reactiva	Traumatismos, isquemia de vasos pequeños, compresión por un aneurisma o masa, infarto o tumor del tallo cerebral, tumor orbitario
Troclear (IV)	Debilidad de la depresión e intorsión del ojo	Traumatismo, isquemia de vasos pequeños, tumor o infarto del tallo cerebral, tumor orbitario
Trigémino (V)	Debilidad de los músculos de la masticación y otros movimientos de la mandíbula Pérdida de la sensación facial y del reflejo corneal	Neuralgia del trigémino (tic doloroso), esclerodermia y otras enfermedades difusas del tejido conectivo, tumor del hueso petroso
Abductor (VI)	Debilidad de la abducción del ojo	Traumatismo, aumento en la presión intracraneana, isquemia de vasos pequeños, infarto o tumor del tallo cerebral, tumor orbitario
Facial (VII)	Debilidad de la mitad de la cara Pérdida del gusto Hiperacusia	Parálisis de Bell, enfermedad de Lyme, sarcoidosis, tumor del ángulo pontocerebeloso, infarto o tumor pontino
Vestibulococlear (VIII)	Sordera unilateral Vértigo Nistagmus	Neuronitis vestibular, schwannoma acústico
Glossofaríngeo (IX)	Disfagia Debilidad de la elevación del paladar Pérdida del reflejo nauseoso	Enfermedad de neurona motora, tumor del foramen yugular, carcinoma nasofaríngeo, neuralgia del glossofaríngeo
Vago (X)	Disfagia Disartria Debilidad de la elevación del paladar	Enfermedad de neurona motora, tumor del foramen yugular, carcinoma nasofaríngeo, neuralgia del glossofaríngeo

	Pérdida del reflejo nauseoso	
Accesorio (XI)	Debilidad de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo	Traumatismo (quirúrgico y otros), tumor del foramen yugular
Hipogloso (XII)	Debilidad de la lengua	Enfermedad de neurona motora, tumor de base de cráneo

Neuropatía facial

La neuropatía facial idiopática aguda (parálisis de Bell) es la causa más común de neuropatía craneal, con una incidencia anual de alrededor de 25 por 100,000 personas. El principal síntoma es la debilidad facial unilateral que comienza en forma súbita y suele ser precedida o acompañada por dolor detrás del oído. En algunos pacientes pudo haber ocurrido infección leve de las vías respiratorias superiores en las 2 semanas previas. La debilidad facial suele alcanzar su máximo a las 24 horas de inicio y es de tipo motoneurona inferior, afectando la porción tanto superior como inferior de la cara. Algunos pacientes sufren alteración del sentido del gusto en la mitad de la lengua e hiperacusia. Suelen referir además sensación de adormecimiento en la cara, pero no se encuentra pérdida sensorial.

Cuando la historia y el examen físico son típicos de parálisis de Bell y el proceso es leve y no progresivo no se requieren estudios. Los casos severos o que progresan deben referirse a un neurólogo para confirmar el diagnóstico y decidir si se requiere intervención. En ocasiones la sarcoidosis, la enfermedad de Lyme y el herpes zoster se manifiestan por neuropatía craneal y puede ser adecuado realizar pruebas para excluir estos padecimientos. Cuando el examen neurológico revela más que la neuropatía facial unilateral o cuando la debilidad ha evolucionado en semanas o meses debe pensarse en un diagnóstico alternativo, como un tumor del ángulo pontocerebeloso o una lesión del tallo cerebral.

La historia natural de la parálisis de Bell no tratada suele ser favorable: el 85 por ciento de los pacientes se recuperan en 1 año. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas se asocian con mal pronóstico, incluyendo edad avanzada, parálisis facial completa y la presencia de hiperacusia o alteración en el gusto. En ocasiones se desarrolla espasmo hemifacial, un síndrome de contracciones involuntarias, breves y no dolorosas de los músculos faciales después de la parálisis de Bell y de otros tipos de neuropatía facial.

Aunque existe debate sobre si la parálisis de Bell es un fenómeno autoinmune posinfeccioso o una infección viral directa del nervio facial, existe acuerdo sobre que la patogenia incluye inflamación del nervio facial. De acuerdo con ello, la parálisis de Bell suele tratarse con esteroides. Varios estudios han sugerido que el tratamiento esteroideo acelera la recuperación, pero no existen estudios satisfactorios controlados con placebo. Es adecuado administrar un curso breve y de disminución gradual de esteroides en los pacientes que se atienden en los primeros días de inicio (v.gr., prednisona 60 mg/día durante 5 días, disminuyendo hasta cero en los siguientes 10 días). La posibilidad de infección viral directa del

nervio facial ha sido apoyada por un estudio japonés reciente en el que se encontró ADN del virus herpes simple tipo 1 en muestras de nervio facial de 11 de 14 pacientes con parálisis de Bell, pero no en pacientes con otras causas de neuropatía facial, incluyendo herpes zoster.² Un estudio controlado de aciclovir más prednisona contra prednisona sola encontró mejoría modesta pero significativa en la evolución clínica del grupo tratado con aciclovir.³ Con base en la evidencia actual, la combinación de aciclovir y prednisona puede considerarse razonable para la mayoría de los pacientes con parálisis de Bell, a pesar de que la historia natural de esta condición suele ser benigna, independientemente del tratamiento. Es importante evitar la desecación corneal con un parche ocular en los pacientes que no pueden cerrar el ojo por completo. En alguna ocasión se usó la descompresión del nervio facial, pero el procedimiento ha sido prácticamente abandonado por que no se demostró su eficacia. Las inyecciones de toxina botulínica son útiles para tratar el espasmo hemifacial.

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

La neuralgia del trigémino, o tic doloroso, es un síndrome facial doloroso de personas de edad media y ancianos en los que ocurre dolor intenso y paroxístico varias a docenas de veces al día. El dolor se describe como una descarga eléctrica intensa, dura segundos y se localiza en la distribución del trigémino, por lo general en los territorios maxilar y mandibular. Los paroxismos de dolor pueden ser desencadenados por estímulos táctiles leves del lado afectado de la cara, como rasurarse, lavarse o masticar. Entre los episodios de dolor los pacientes pueden tener dolor sordo, pero no adormecimiento ni parestesia. La neuralgia del trigémino puede confundirse con el dolor dental. Un síndrome semejante pero mucho más raro, la neuralgia del glosofaríngeo, produce paroxismos de dolor faríngeo.

El examen de los nervios craneales suele ser difícil en los pacientes con neuralgia del trigémino porque despierta el dolor. Sin embargo, no se encuentra pérdida sensorial u otros signos. Los nervios craneales y otros signos neurológicos obligan a investigar lesiones estructurales del nervio o del núcleo del trigémino, así como lesión del tallo cerebral. La esclerosis múltiple es el diagnóstico más probable en esta situación, pero suele estar bien establecido antes de que ocurran episodios de neuralgia del trigémino.

La causa de la neuralgia del trigémino es dudosa, aunque muchos investigadores la atribuyen a la compresión o distorsión del nervio trigémino por pulsaciones de una arteria cerebelosa superior ectásica. Ocurren remisiones espontáneas, pero que rara vez son duraderas.

La base del tratamiento es la carbamacepina, 200 a 1,200 mg/día. Una alternativa es el baclofén, 30 a 60 mg por día. Si la neuralgia del trigémino se vuelve refractaria a los medicamentos puede intentarse un enfoque quirúrgico, que suele ser útil. La rama apropiada del trigémino puede inyectarse con alcohol o fenol, o puede hacerse una lesión percutánea en el ganglio del trigémino. Sin embargo, con estos procedimientos el paciente cambia el dolor por diversos grados de anestesia, lo que no siempre es preferible. La descompresión microvascular para aliviar el posible efecto de la arteria cerebelosa superior suele ser muy eficaz en manos de cirujanos expertos, pero el procedimiento requiere de una craneotomía de fosa posterior.

Neuropatía oculomotora

Las parálisis aisladas del tercer par no son comunes, pero implican un diagnóstico diferencial difícil entre causas graves y benignas. El inicio es súbito y la diplopia y la cefalea suelen ser los síntomas habituales. La diplopia es tanto horizontal como vertical y la relación entre las dos imágenes cambia según la dirección de la mirada. La cefalea puede ser retro-orbitaria o difusa. La mayoría de los pacientes tienen ptosis y algunos dilatación pupilar.

La principal consideración en un paciente con parálisis aislada del tercer par son la compresión por una masa que se expande (en especial un aneurisma de la arteria comunicante posterior) y una lesión llamada microvascular, en la que se supone que la parálisis oculomotora es isquémica y causada por un trastorno en la irrigación al nervio. Una vez que es claro que los únicos signos son los de una parálisis del tercer par, el examen puede ayudar a distinguir entre una lesión compresiva y una lesión microvascular. Si existe parálisis pupilar es más probable que la lesión sea compresiva y está indicado realizar una tomografía computada y una angiografía cerebral. La parálisis del tercer par que respeta la pupila es más probable que sea microvascular, los pacientes típicamente son ancianos, diabéticos e hipertensos. Sin embargo, en un paciente joven que no es diabético ni hipertenso está justificado realizar una investigación neurorradiológica aunque la pupila esté respetada. La angiografía por resonancia magnética y la tomografía computada, que son no invasivos, han sustituido cada vez más a la angiografía cerebral convencional.

MONONEUROPATIA DE LAS EXTREMIDADES

Las mononeuropatías de las extremidades son comunes. La compresión mecánica del nervio en una localización vulnerable suele suponerse como causa, pero esto no siempre se demuestra en forma fehaciente. Otros padecimientos raros, como un tumor nervioso, pueden causar un cuadro clínico idéntico. Debe considerarse el síndrome autosómico dominante de predisposición hereditaria a la parálisis por presión en el paciente con mononeuropatías compresivas recurrentes o cuando el traumatismo precipitante es trivial comparado con el daño resultante.

Síndrome de tunel del carpo

El síndrome de tunel del carpo (STC) es causado por la compresión de la porción distal del nervio mediano al atravesar el tunel localizado en la muñeca y formado por los huesos del carpo en la porción inferior y el ligamento del carpo arriba. El paciente refiere adormecimiento de la mano (v.gr., sensación de piquetes, pérdida sensorial o ambas) que es molesta o dolorosa. Las parestesias suelen localizarse en la distribución sensorial del mediano, pero algunos pacientes refieren afección de todos los dedos o molestia del antebrazo. Los síntomas característicamente son episódicos y ocurren por la noche (despertando al paciente) y durante las actividades en las que las muñecas se mantienen en flexión o extensión, como al tejer o sostener un volante. La sacudida fuerte de las manos suele producir alivio

inmediato y es muy sugestiva de STC. Las parestesias pueden dificultar el uso de la mano en forma adecuada, pero es rara la verdadera debilidad. Cuando existe menor fuerza de prehensión relacionada a debilidad de los músculos tenar, puede interferir con actividades como sostener una pluma. En algunos pacientes (en especial los ancianos) las molestias sensoriales pueden ser mínimas y predominar los síntomas de debilidad tenar.

En la mayoría de los pacientes el STC parece desarrollarse por angostamiento congénito del tunel. Ciertas ocupaciones que requieren de flexión y extensión repetitiva del tunel (v.gr., carpintería, costura y uso de un teclado de computadora) pueden predisponer al STC. El síndrome es común durante el embarazo (quizá por la retención generalizada de líquido) y puede ocurrir después de lesiones como una fractura de Colles. En ocasiones ocurre STC en el contexto de una enfermedad sistémica que disminuye el espacio libre en el tunel, como la artritis reumatoide, el mixedema, la amiloidosis y la acromegalia. Los pacientes con polineuropatía diabética y de otro tipo pueden tener STC y otras mononeuropatías, pero esta teoría no se ha demostrado del todo. En los pacientes con diabetes la mayor rigidez y volumen del ligamento del carpo puede ser un factor contribuyente importante.

El examen puede revelar deficiencias sensoriales o motoras en la distribución del mediano, pero con frecuencia es normal, en especial en pacientes jóvenes con síntomas intermitentes. La percusión sobre el nervio mediano en la muñeca puede producir parestesia temporal en los dedos inervados por el mediano (signo de Tinel). Sostener la muñeca en flexión o extensión forzada por 1 a 2 minutos puede precipitar los síntomas sensoriales del paciente, que se alivian con prontitud colgando el brazo en forma lateral sin angular la muñeca (signo de Phalen). Ninguno de estos signos son totalmente específicos o sensibles.

Los estudios de conducción nerviosa suelen apoyar el diagnóstico clínico de STC. El principio esencial consiste en demostrar retraso en la conducción del nervio mediano en el tunel del carpo comparado con los nervios cubital o radial vecinos. Los estudios de conducción nerviosa tienen alta sensibilidad diagnóstica para el STC, pero pueden ser normales en los casos leves y permanecen anormales incluso después de la cirugía exitosa.

Los pacientes con síntomas leves y sin deficiencias pueden solo necesitar que se les tranquilice. Suele ser eficaz una férula que sostenga la muñeca en posición neutral para los síntomas nocturnos. Algunos pacientes mejoran con inyecciones periódicas de esteroides en el ligamento del carpo. La resección quirúrgica del ligamento carpiano (un procedimiento de bajo riesgo) se usa mucho para el STC y suele causar mejoría importante y duradera en más del 90 por ciento de los pacientes. La cirugía es adecuada para los pacientes con síntomas incapacitantes y que no responden a los tratamientos quirúrgicos, así como para los que tienen deficiencia motora o sensorial progresiva.

Neuropatía cubital

La neuropatía cubital suele ser causada por lesión mecánica en el codo, en donde el nervio yace subcutáneo y descansa en el piso del surco epicondíleo. Distal al codo el nervio puede comprimirse al

pasar bajo la aponeurosis del flexor cubital del carpo hacia el compartimiento muscular profundo del antebrazo. En la muñeca el nervio nuevamente se vuelve relativamente superficial y puede comprimirse por el esfuerzo excesivo con las manos, como cuando se realiza ciclismo de distancias largas.

Los pacientes con neuropatía cubital presentan síntomas y signos de varios grados. Los pacientes observadores notarán que la alteración sensorial afecta la porción medial del dedo anular, además del dedo pequeño y la parte medial de la mano. Cuando existe debilidad se confina a la mano. La mano puede parecer débil en general o pueden existir molestias específicas, como dificultad para sostener una pluma o extender y separar los dedos.

La debilidad y atrofia se identifican principalmente en el primer músculo interóseo dorsal (entre el pulgar y el índice) y en los músculos hipotenar. Es rara la pérdida completa de la sensación cubital, pero puede estar alterada. La comparación entre los lados medial (cubital) y lateral (mediano) del dedo anular proporciona evidencia convincente de una neuropatía cubital. La producción de piquetes o sensación eléctrica en la mano con la manipulación suave del nervio en el codo apoya que éste sea el sitio de la patología. Las pruebas de electrodiagnóstico son útiles en la neuropatía cubital tanto para confirmar el diagnóstico como para localizar el sitio preciso de lesión.

En casos raros la neuropatía cubital puede ser causada por compresión en la porción superior del brazo o en la mano. Debido a la disposición de las ramas motoras y sensoriales en la mano y la muñeca, la compresión cubital en la mano solo afecta ramas motoras. Esto causa debilidad de la mano pero no síntomas de dolor o sensoriales y puede confundirse con la fase inicial de una enfermedad de motoneurona. Este tipo de neuropatía cubital es causada por esfuerzo en las manos, como el producido al usar una andadera de cuatro puntos de apoyo o con el ciclismo prolongado.

El tratamiento apropiado de la neuropatía cubital en el codo no es claro. Aunque el padecimiento es frecuente, existe muy poca información sobre su historia natural. La mejoría espontánea es frecuente, en especial en pacientes con un episodio precipitante claro de compresión. En los pacientes en los que el traumatismo leve y repetitivo del nervio es la causa la neuropatía cubital mejora evitando el apoyo sobre los codos.

Se usan varios procedimientos quirúrgicos en el tratamiento de la neuropatía cubital a nivel del codo. En pacientes seleccionados que tienen síntomas y signos progresivos a pesar del tratamiento conservador debe pensarse en la cirugía, pero sus méritos en comparación con los de los procedimientos no quirúrgicos no se han estudiado con cuidado.

Neuropatía del plexo braquial

La neuropatía del plexo braquial (también conocida como amiotrofia neurálgica y síndrome de Parsonage-Turner) es poco frecuente pero quizá también subdiagnosticada. La historia es característica. El paciente desarrolla dolor severo semejante al de la bursitis en el hombro sin un factor precipitante

aparente. Después de varios días a 2 semanas el dolor cede y el paciente nota la debilidad en el brazo. Con más frecuencia se afectan los músculos de la cintura escapular, pero también pueden afectarse la mano o el antebrazo. En ocasiones la debilidad es focal o en parches y puede haber pérdida sensorial en una distribución en charretera, pero esta no es una característica muy notoria.

Los pacientes se recuperan en forma gradual y el 90 por ciento tiene muy poca limitación o ninguna 1 a 2 años después. En algunos pacientes se afectan los dos brazos en forma simultánea o secuencial y algunos enfermos tienen episodios recurrentes. La neuropatía del plexo braquial es más común en varones jóvenes y de edad media, pero puede afectar ambos sexos y todos los grupos de edad. Las biopsias del plexo braquial han demostrado inflamación linfocítica florida y el trastorno parece ser de origen inmune.⁴ Sin embargo, el tratamiento inmunomodulador no ha demostrado ser benéfico. Existe también una forma autosómica dominante de neuropatía del plexo braquial que se caracteriza por episodios recurrentes de dolor y debilidad en el hombro.

Neuropatía peronea

La neuropatía peronea suele ser resultado de lesión del nervio peroneo en el punto en el que rodea la cabeza del peroné, pasando de la fosa poplítea al compartimiento anterior de la pierna. Las ramas peroneas distales son superficiales a nivel del tobillo, en donde en ocasiones son comprimidas por zapatos muy estrechos. Los pacientes con neuropatía peronea en la rodilla suelen presentar pie caído unilateral por debilidad de los dorsiflexores del tobillo. Sin embargo, el pie caído también puede ser causado por una radiculopatía L5, una plexopatía lumbosacra, una neuropatía ciática proximal o una lesión en la corteza motora cerebral contralateral. La radiculopatía L5, el diagnóstico diferencial más común, es sugerida por la presencia de lumbalgia que irradia a la pierna y por debilidad de los invertidores del pie, los abductores de la cadera, los dorsiflexores del tobillo y los extensores del primer orjeo. Las pruebas electrodiagnósticas pueden ser especialmente útiles para localizar la lesión en el paciente con pie caído.

Suele existir historia de traumatismo obvio (v.gr., fractura del peroné) en los pacientes con neuropatía peronea de la rodilla. La compresión durante los estados de alteración de la conciencia (v.gr., durante la anestesia y el coma) es otra causa común. La herniación de un quiste de Baker puede comprometer el nervio. En los pacientes sin estos factores precipitantes la neuropatía peronea a nivel de la rodilla suele atribuirse al sentado habitual con la pierna cruzada, una explicación plausible aunque difícil de probar.

El tratamiento de la neuropatía peronea a nivel de la rodilla suele ser conservador. En la mayoría de los pacientes que han sufrido un traumatismo al nervio ocurre mejoría con el tiempo, en especial cuando existe cierta función residual del nervio peroneo distal. En los traumatismos severos el nervio puede seccionarse por completo, caso en el que la evolución es mala y la anastomosis quirúrgica constituye la mejor opción para la recuperación. Cuando no existe una causa aparente para la neuropatía peronea los pacientes deben evitar sentarse con la pierna cruzada y puede ocurrir cierta mejoría. Independientemente de la causa, debe intentarse una férula de tobillo pie para compensar el pie caído; la

mayoría de los pacientes encuentran que este aditamento mejora mucho su capacidad para caminar [*ver adelante*, Tratamiento de la neuropatía sintomática].

Meralgia parestésica

La meralgia parestésica se caracteriza por síntomas sensoriales en la distribución del nervio cutáneo lateral del muslo. Los pacientes reportan cierta combinación de pérdida de la sensibilidad, piquetes e hipersensibilidad sobre la región anterolateral del muslo. Los límites del área anormal suelen estar bien definidos, sin alteraciones motoras o de reflejos asociadas. La meralgia parestésica suele atribuirse a la compresión del nervio cutáneo lateral por el ligamento inguinal en su paso desde el retroperitoneo hacia la región anterior del muslo. El síndrome es más común en las personas obesas, quizá por mayor estrés mecánico sobre el ligamento inguinal. En casos raros el nervio cutáneo lateral se lesiona durante una cirugía o puede ser presionado por ganglios inguinales crecidos u otras masas. La mayoría de los pacientes solo requieren ser tranquilizados porque los síntomas ceden con el tiempo. En algunos pacientes con síntomas persistentes y molestos puede intentarse el tratamiento con medicamentos como la amitriptilina. La exploración quirúrgica de la región inguinal es un último recurso.

Plexopatía lumbosacra

La plexopatía lumbosacra se parece a la neuropatía del plexo braquial. La historia típica de afección del plexo lumbosacro comienza con dolor en la región anterior del muslo, por lo general severo y continuo, que dura varias semanas. Al ceder el dolor aparece debilidad, principalmente en el cuádriceps y flexores de la cadera. Con frecuencia la debilidad no causa síntomas hasta que el paciente se cae, dando la impresión equivocada de un evento agudo. Puede ocurrir atrofia impresionante del cuádriceps y el reflejo rotuliano está ausente. Los signos sensoriales son mínimos. En ocasiones los signos y síntomas iniciales afectan solo la parte lumbar o sacra del plexo, pero existe la tendencia a que la plexopatía lumbosacra afecte todo el plexo y el lado contralateral. la recuperación muy gradual es la regla.

La plexopatía lumbosacra afecta característicamente varones de edad media y ancianos. Los pacientes con frecuencia tienen diabetes (caso en el que se usan los términos de amiotrofia diabética, neuropatía diabética femoral y neuropatía diabética proximal) aunque puede ocurrir un síndrome idéntico en los pacientes no diabéticos. Las pruebas de electrodiagnóstico son útiles para apoyar el diagnóstico. Los estudios de imagen permiten excluir invasión maligna del plexo lumbar, hematomas retroperitoneales y abscesos del psoas.

La patogenia de la plexopatía lumbosacra es motivo de discusión. Durante mucho tiempo se apoyó una base isquémica, principalmente porque ocurre con frecuencia en pacientes con complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, existen cada vez más evidencias por los estudios de biopsia de un proceso inflamatorio, quizá autoinmune.⁵ No existen evidencias claras de que la inmunomodulación sea eficaz en la plexopatía lumbosacra, pero en la actualidad se realizan estudios controlados al respecto. El dolor que dura por más de algunas semanas puede mejorar con

medicamentos como la amitriptilina.

POLINEUROPATIAS

Por lo general no es difícil determinar que un paciente tiene una polineuropatía. Sin embargo, debido a que existen alrededor de cien causas de polineuropatía que producen síntomas y signos semejantes, puede ser muy difícil llegar a un diagnóstico específico. El diagnóstico diferencial puede simplificarse con las siguientes preguntas:

1. ¿Los síntomas y signos tienen un patrón diferente al de una polineuropatía sensorimotora simétrica? Varios síndromes distintivos, a diferencia de las polineuropatías sensorimotoras simétricas, tienen escasos diagnósticos diferenciales. Son ejemplos la mononeuropatía múltiple (también conocida como mononeuritis múltiple), la neuropatía sensorial atáxica, la neuropatía autonómica pura o predominante y la polineuropatía de inicio súbito [*ver tabla 2*].

Tabla 2 Neuropatías características con diagnóstico diferencial limitado

- Mononeuropatía múltiple

- Vasculitis
- Diabetes mellitus*
- Sarcoidosis
- Crioglobulinemia
- Propensión hereditaria a parálisis por presión
- Lepra
- Granulomatosis linfomatoide
- Infección por VIH*
- Invasión neoplásica de nervios o raíces nerviosas
- Enfermedad de Lyme
- Neuropatía multifocal con bloqueo de conducción
- Neurofibromatosis

Neuropatía atáxica sensorial

- Neuropatía sensorial paraneoplásica (cáncer pulmonar de células pequeñas o de mama)
- Síndrome de Sögren
- Neuropatía asociada a proteína monoclonal
- Toxicidad por cisplatino
- Toxicidad por piridoxina
- Deficiencia de vitamina B₁₂
- Tabes dorsal
- Poliganglionopatía sensorial inflamatoria no maligna
- Ataxia espinocerebelosa hereditaria

Neuropatía con características autonómicas prominentes

- Diabetes mellitus
- Amiloidosis
- Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria
- Pandisautonomía aguda
- Poliganglionopatía autonómica sensorial paraneoplásica

Polineuropatía de inicio agudo

- Síndrome de Guillain-Barré y sus variantes
- Neuropatía por vasculitis
- Porfiria
- Enfermedad de Lyme
- Sustancias tóxicas (v.gr., arsénico, plomo, talio)
- Poliomiелitis
- Difteria
- Botulismo

* Por lo general se manifiesta como polineuropatía simétrica

2.¿Los estudios de conducción nerviosa sugieren desmielinización? Después de la historia clínica y el examen físico, los estudios de conducción nerviosa son el siguiente paso lógico. Si la velocidad de conducción es muy lenta o existen otras evidencias electrofisiológicas que sugieren desmielinización el diagnóstico diferencial es fácil [ver tabla 3].

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la polineuropatía desmielinizante

- Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía asociada a proteína monoclonal
- Mieloma osteoesclerótico
- Difteria
- Toxicidad por maleato de perhexiline
- Neuropatía motora y sensorial hereditaria de tipo 1
- Propensión hereditaria a parálisis por presión

3.¿La polineuropatía es adquirida o hereditaria? Esta es una consideración importante en todos los pacientes con polineuropatía crónica simétrica. La neuropatía hereditaria es la causa que más frecuentemente se pasa por alto de polineuropatía no diagnosticada.⁶ El pie cavo y los dedos en martillo pueden ser claves importantes para el diagnóstico de neuropatía hereditaria y deben siempre buscarse en forma específica. Las neuropatías hereditarias suelen ser leves, no incapacitantes y de muy lenta progresión. Por lo tanto, con frecuencia no están presentes sino hasta la mitad de la vida o más adelante y con frecuencia pasan desapercibidas en la familia [ver tabla 4].

Tabla 4 Características básicas de las neuropatías hereditarias

	<i>Neuropatía motora y sensorial hereditaria</i>	<i>Neuropatía sensorial y autonómica hereditaria</i>	<i>Neuropatía motora hereditaria</i>
Características clínicas	Atrofia de músculos distales, debilidad y pérdida sensorial Pie cavo	Pérdida sensorial distal Disautonomía variable Artropatía neurogénica Úlceras plantares	Atrofia muscular y debilidad, principalmente proximal
Sitio de alteración	Célula de Schwann o axón	Neuronas de la raíz dorsal y los ganglios autonómicos	Células del asta anterior
Patrón de herencia	La mayoría de los casos son autosómico dominante Algunos casos son autosómico recesivos o ligados al X	Autosómica dominante Autosómica recesiva	Autosómica dominante Autosómica recesiva
Defectos conocidos genéticos	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 Duplicación o mutación puntiforme del gen <i>PMP22</i> (cromosoma 17) Mutaciones puntiformes del gen <i>Po</i> (cromosoma 1) Mutaciones puntiformes del gen <i>connexin-32</i> (cromosoma X)	Desconocido	Enfermedad de Werdnig-Hoffmann (y otras de inicio en la infancia) Asociación a 5q Síndrome de Kennedy (atrofia muscular bulboespinal ligada al X) Defecto en el gen receptor de andrógenos (repetición de la triplete CAG)

La investigación subsecuente de las neuropatías axonales, sensorimotoras y simétricas puede guiarse por información colateral en la historia. Si existe posibilidad de una neuropatía hereditaria deben examinarse los familiares en primer grado. La causa de una neuropatía adquirida puede ser un medicamento [ver tabla 5] o una enfermedad concomitante, como diabetes mellitus e insuficiencia renal

crónica como las más comunes. En ocasiones la neuropatía puede ser el dato de presentación de una vasculitis sistémica o una neoplasia oculta.

Tabla 5 Medicamentos que causan polineuropatía

Antineoplásicos

- Cisplatino (la neuropatía sensorial atáxica depende de la dosis)
- Suramina
- Taxoides (docetaxel, paclitaxel)
- Alcaloides de la vinca (vincristina, vinyblastina, la neuropatía depende de la dosis)

Antirretrovirales

- Didanosina (dideoxinosina)
- Stavudina (d4T)
- Zalcitabina (dideoxycitidina)

Otros antimicrobianos

- Cloranfenicol
- Dapsone (principalmente neuropatía motora, dosis más altas que las usadas en lepra)
- Isoniacida (previsible con suplementos de piridoxina)
- Metronidazol (tratamiento prolongado)
- Nitrofurantoína

Fármacos usados en enfermedades reumatológicas

- Cloroquina
- Colchicina
- Oro
- Talidomida

Diversos

- Amiodarona (antiarrítmico)
- Disulfiram (antabuse)
- Perhexiline (neuropatía desmielinizante)
- Fenitoína (después de años de uso, neuropatía muy leve)
- Piridoxina (megadosis causan neuropatía atáxica sensorial)
- Simvastatina

En los pacientes adultos las pruebas de laboratorio justificadas incluyen una glucemia en ayuno,

concentración de hemoglobina glucosilada, nivel de creatinina en suero, biometría hemática, radiografía de tórax (en los fumadores), velocidad de sedimentación, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y en pacientes mayores de 50 años inmunoelectroforesis de las proteínas de plasma y orina. La biopsia de nervio puede ser valiosa, pero solo si se busca información específica. No es una prueba de rutina y rara vez es útil, incluso cuando se realiza como último recurso.

Polineuropatía diabética

La polineuropatía diabética es común en pacientes con diabetes. De los varios tipos de neuropatía, con mucho la más común es una neuropatía sensorimotora simétrica distal conocida como polineuropatía diabética. Es difícil calcular la incidencia y severidad de la polineuropatía diabética por (1) la forma de definir la enfermedad, (2) las poblaciones que se han estudiado y (3) los esfuerzos para asegurar que se excluyan otras causas de neuropatía. En un estudio poblacional prospectivo se encontró polineuropatía diabética en el 54 por ciento de los pacientes con diabetes mellitus insulínica y en el 45 por ciento de los pacientes con diabetes mellitus no insulínica.⁷ Sin embargo, ocurrió polineuropatía sintomática en solo el 15 por ciento de la cohorte y ninguno de los pacientes tenía deficiencia neurológica limitante. En este y otros estudios grandes, la prevalencia de la polineuropatía diabética aumentó con la duración de la enfermedad y existió intensa correlación entre la presencia de polineuropatía, retinopatía y nefropatía. Un corolario práctico e importante de estas observaciones es que el diagnóstico de polineuropatía diabética en un paciente con diabetes recién diagnosticada pero sin otras complicaciones es probable que sea incorrecto.

La polineuropatía diabética tiene la distribución clásica llamada de guante y calcetín, por lo general combinando pérdida de sensibilidad y sensación desagradable de adormecimiento o quemadura. La pérdida de sensibilidad en los pies y dedos y la debilidad leve en los pies y tobillos son típicas. Es de esperar que la polineuropatía diabética empeore un poco con los años,⁸ aunque esta progresión puede depender de cómo se trate la diabetes. No son frecuentes las deficiencias neurológicas muy limitantes ni el empeoramiento rápido, por lo que si existen obligan a investigar otras causas.

La patogenia de la polineuropatía diabética sigue siendo motivo de controversia. Una teoría popular es la mayor actividad de la vía poliol secundaria a la hiperglucemia crónica que causa acúmulo de sorbitol y depleción de mio-inositol en el nervio. A su vez, la reducción de mio-inositol parece producir menor actividad de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$, causando alteración en la conducción nerviosa y alteraciones estructurales en el axón. En animales diabéticos algunas de estas alteraciones pueden demostrarse y corregirse inhibiendo la vía del poliol, pero en los nervios de humanos con diabetes el contenido de mio-inositol es normal.⁹ En estudios clínicos en humanos se han observado pequeñas mejoras electrofisiológicas durante el tratamiento con inhibidores de la aldosa reductasa, que suprimen la actividad de la vía poliol.¹⁰ Aún es motivo de controversia si este tratamiento es útil.

Una hipótesis alternativa para la polineuropatía diabética es la de isquemia-hipoxia.¹¹ En el nervio y otros tejidos de pacientes diabéticos ocurre degeneración de pericitos y reduplicación de la lámina basal

capilar, que puede implicar a los microvasos en la patogenia de complicaciones como la neuropatía. En los diabéticos puede demostrarse reducción en el flujo sanguíneo nervioso y en la tensión endoneural de oxígeno, y se logra corrección parcial de las alteraciones de conducción nerviosa por medio de oxígeno suplementario.¹² En biopsias de pacientes con polineuropatía diabética se ha demostrado que el grado de pérdida de fibras nerviosas es muy variable entre los fascículos, patrón que se observa en las neuropatías con una base isquémica bien establecida, como la neuropatía vasculítica. En la actualidad la hipótesis hipóxica parece ser la más aceptada, pero no necesariamente excluye la participación de la vía poliol u otras alteraciones metabólicas.

Los pacientes con polineuropatía diabética deben ser aconsejados sobre un buen cuidado en los pies, inspección diaria cuidadosa de las superficies plantares para detectar pronto las lesiones leves y evitar complicaciones mayores como úlceras plantares u osteomielitis. En ocasiones se requiere manejo específico del dolor neuropático.

El efecto benéfico del buen control de la glucemia en la polineuropatía diabética es cada vez más evidente. Después de 5 años de seguimiento en el Estudio sobre Control y Complicaciones de la Diabetes, la prevalencia de polineuropatía fue de 5 por ciento en los pacientes con un control riguroso de la glucemia comparado con 13 por ciento en los que recibieron tratamiento convencional.¹³ El seguimiento de una cohorte de receptores de trasplantes de páncreas reportó mejoría significativa en los parámetros de conducción nerviosa y quizá mejoría modesta en el examen clínico; en los pacientes controles que no recibieron trasplante estos parámetros empeoraron durante el mismo periodo.¹⁴ Por lo tanto, el control óptimo de la glucemia parece disminuir el riesgo de desarrollar polineuropatía diabética. En la polineuropatía establecida puede tener un efecto benéfico, pero aún no se demuestra si ocurre mejoría clínica significativa durante varias décadas. La esperanza de contar con fármacos adicionales para prevenir o aliviar la neuropatía diabética ha originado numerosos estudios clínicos que han evaluado medicamentos como los inhibidores de la aldosa reductasa, la acilcarnitina, la aminoguanidina (que disminuye los productos terminales de la glucosidación avanzada), el aceite de flor de primavera (una fuente de ácido linoleico), el ácido alfa-lipoico (un depurador de radicales libres de oxígeno) y factores de crecimiento neural. A la fecha algunos de estos estudios han sugerido beneficios modestos, pero problemas en el diseño de los estudios (v.gr., duración del tratamiento y si los resultados fueron significativos desde el punto de vista clínico) han evitado que se forme un consenso sobre el uso práctico de estos agentes.¹⁵

Otras neuropatías diabéticas

Las otras variedades de neuropatía diabética suelen ocurrir sobre el fondo de una polineuropatía diabética. Dos mononeuropatías (la oftalmoplegia diabética y la neuropatía diabética proximal) pueden ocurrir también en pacientes diabéticos [*ver antes*, Neuropatía oculomotora y Plexopatía lumbosacra].

Neuropatía diabética autonómica Se encuentra cierto grado de neuropatía autonómica diabética en la mayoría de los pacientes con polineuropatía diabética, aunque en algunos pacientes predominan los

síntomas y signos autonómicos. La hipotensión ortostática, la menor motilidad gastrointestinal (incluyendo la gastroparesia) y el bloqueo de síntomas de advertencia simpática ante la hipoglucemia son problemas de manejo importantes. Algunos síntomas autonómicos pueden tratarse en forma eficaz, por ejemplo, la gastroparesia mejora con metoclopramida y el ortostatismo con medias elásticas y expansión de volumen.

Neuropatía diabética troncal La neuropatía diabética troncal es un síndrome sensorial doloroso que afecta uno o varios dermatomas torácicos, por lo general en forma unilateral. Desde el punto de vista anatómico, el proceso es una radiculopatía torácica con desarrollo súbito de hipersensibilidad táctil y pérdida sensitiva en la distribución de un dermatoma. Por lo general puede demostrarse afección motora por electromiografía y en ocasiones abultamiento asimétrico del abdomen por debilidad unilateral de los músculos. El principal diagnóstico diferencial es la radiculopatía por herpes zoster, que suele distinguirse por la erupción vesicular en la piel. La radiculopatía diabética troncal es autolimitada, aunque los síntomas pueden persistir por semanas. El manejo se basa en administración de analgésicos suplementados por amitriptilina.

Otros trastornos metabólicos

Se desarrolla polineuropatía en hasta el 60 por ciento de los pacientes con insuficiencia renal crónica. El riesgo de desarrollar neuropatía urémica se relaciona con la duración y severidad de la insuficiencia renal. Se observa reducción en la velocidad de conducción cuando la depuración de creatinina baja a menos del 10 por ciento del normal, aunque la velocidad de conducción no correlaciona mucho con los síntomas. La neuropatía urémica es sensorimotora y los síntomas y signos son principalmente distales. Una vez establecida tiende a empeorar con lentitud y los principales síntomas son disestesias desagradables en los pies. Es rara la debilidad motora incapacitante. El principal dato patológico en la neuropatía urémica consiste en degeneración axonal, que es más abundante en las partes distales del SNP. Es posible que alguna o varias sustancias neurotóxicas excretadas normalmente por los riñones alteren la función del cuerpo neuronal o del axón, pero no se conocen los detalles al respecto. Tanto la diálisis como el trasplante renal suelen ser benéficos. La diálisis puede prevenir, estabilizar y con frecuencia mejorar la neuropatía. Los efectos del trasplante renal pueden ser francos, y es de esperar que incluso la neuropatía urémica severa mejore en los meses siguientes al trasplante. La disponibilidad de estos tratamientos ha hecho que la neuropatía urémica sintomática sea relativamente poco frecuente.

En ocasiones ocurre polineuropatía axonal distal leve en pacientes con hipotiroidismo, acromegalia o policitemia. Estas neuropatías no son limitantes pero los síntomas sensitivos pueden ser molestos. Los pacientes en unidades de cuidados intensivos con síndrome de disfunción orgánica múltiple y sepsis en ocasiones desarrollan polineuropatía axonal severa. Se desconoce la patogenia de esta condición, conocida como polineuropatía de la enfermedad grave.¹⁶ Este tipo de neuropatía se sospecha cuando el paciente de la UCI no puede ser destetado del ventilador a pesar de una función cardiopulmonar adecuada o cuando existe debilidad de las extremidades en pacientes alerta. Debido a la dificultad para examinar el SNP en forma adecuada en el paciente grave y ya que la polineuropatía de la enfermedad

grave es un diagnóstico de exclusión, puede ser difícil establecer el diagnóstico con claridad. La miopatía asociada a enfermedad grave puede dar un cuadro clínico semejante, en especial en pacientes tratados con dosis altas de esteroides y bloqueadores neuromusculares de acción prolongada (v.gr., vecuronio).¹⁷ Algunos datos sugieren que la neuropatía de la enfermedad grave mejora en pacientes que sobreviven al padecimiento de base.

Polineuropatías hereditarias

Las polineuropatías hereditarias son comunes y con frecuencia pasan desapercibidas, en especial en adultos.⁶ Los pacientes suelen estar relativamente asintomáticos por muchos años y, por lo tanto, no solicitar ayuda médica sino hasta la edad adulta o después. La historia de síntomas que progresan en forma muy lenta durante años es sugestiva de una causa hereditaria. En la polineuropatía hereditaria el paciente refiere adormecimiento (hiposensibilidad), mientras que la presencia de piquetes orienta más hacia una causa adquirida. Sin embargo, la sensación de ardor en los pies es inespecífica y ocurre en las polineuropatías tanto hereditarias como adquiridas. Como regla, las neuropatías hereditarias comienzan y progresan en forma simétrica, la progresión asimétrica sugiere una causa adquirida.

Cuando se sospecha polineuropatía hereditaria, probar el diagnóstico puede ser considerablemente difícil. Rara vez es útil preguntar al paciente sobre la historia familiar de neuropatía. El interrogatorio debe ser más general, como si alguien tiene molestias en los pies, deformidad en los mismos (especialmente arcos muy altos) o requiere zapatos especiales, bastón o tirantes. La historia familiar negativa no excluye el diagnóstico. Por su cronicidad y poca severidad, es frecuente que el trastorno pase desapercibido en otros miembros de la familia. En los casos recesivos, por definición ningún padre está afectado y los hijos pueden tampoco estarlo. El siguiente paso útil consiste en examinar a los familiares en primer grado, en especial los que tienen historia de problemas con los pies o el caminar. Aunque este procedimiento toma tiempo, tiene mejor relación costo-beneficio que realizar una batería de laboratorio que será negativa.

El conocimiento sobre los defectos genéticos específicos relacionados con las diversas neuropatías hereditarias está creciendo con rapidez,¹⁸ pero la clasificación clínica sigue siendo importante. En forma tradicional, las neuropatías hereditarias se dividen en tres categorías principales de acuerdo a sus características clínicas: (1) neuropatía hereditaria motora y sensorial, (2) neuropatía hereditaria sensorial y autonómica, y (3) neuropatía hereditaria motora (también llamada atrofia muscular espinal) [ver tabla 4]. En la actualidad se dispone de pruebas genéticas para algunas neuropatías hereditarias (en especial para los defectos en el gen *PMP22* en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1). Aunque no existe tratamiento específico para las neuropatías hereditarias, el diagnóstico correcto sigue siendo importante para el pronóstico, educación y consejo genético. En general, las deficiencias en las neuropatías hereditarias progresan en forma muy lenta, la expectativa de vida es normal y la mayoría de los pacientes podrán caminar hasta el final de su vida.

Polineuropatías inmune-inflamatorias

Síndrome de Guillain-Barré El síndrome de Guillain-Barré (SGB), también conocido como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, es la causa más común de parálisis generalizada aguda en el mundo occidental. La mayoría de los hospitales generales atienden varios pacientes con SGB cada año y el tratamiento suele recaer en médicos generales. La historia natural del SGC casi siempre es favorable, pero la buena evolución depende del cuidado médico y de enfermería durante la mayor deficiencia neurológica.

El diagnóstico de SGB no es difícil una vez que los signos son floridos. Sin embargo, en los primeros días los síntomas y signos pueden ser vagos. Es común que un paciente sea dado de alta del servicio de urgencia con diagnóstico de ansiedad, solo para regresar uno o dos días después con debilidad obvia y progresiva de las extremidades. Lo más frecuente es que el primer síntoma consista en piquetes que comienzan en los pies y se diseminan en forma proximal en cuestión de horas. La debilidad se nota algunas horas a días después. Algunos pacientes solo tienen síntomas motores y no sensitivos. Clásicamente los síntomas comienzan en forma simétrica en la porción distal de las extremidades y progresan en forma proximal (la llamada parálisis ascendente), pero existen variaciones a este patrón, como asimetría y afección predominante de nervios craneales o autonómicos. Muchos pacientes sufren dolor profundo en la espalda o extremidades durante las primeras semanas.

La disfunción autonómica puede ser un problema importante en algunos pacientes con SGB, en especial en los que tienen debilidad severa. La fluctuación importante en la presión arterial y la hipotensión refractaria son problemas serios, y puede ocurrir hipertermia, parálisis pupilar y arritmias cardíacas.

La debilidad muscular aumenta durante los primeros días y después permanece estable por días a semanas. Puede variar de leve (v.gr., ligera debilidad a la dorsiflexión) a severa, y ocurre cuadriparesia flácida con parálisis de los músculos respiratorios en hasta el 30 por ciento de los pacientes. Es imposible predecir en los primeros 2 días qué tanta debilidad desarrollará cada paciente, por lo tanto, es aconsejable observarlo en el hospital hasta que la severidad sea aparente. Como regla general, la debilidad alcanza su máximo en 14 días. El periodo de debilidad estable antes de que inicie la recuperación dura días a meses, con una duración promedio de 4 semanas. Existe correlación burda entre la severidad de la debilidad y el intervalo antes del inicio de la recuperación. Una vez que comienza la recuperación el paciente suele tener progresos importantes cada semana. Un año después del inicio la mayoría de los pacientes tiene recuperación total o importante, pero hasta el 15 por ciento queda confinado a la cama o en silla de ruedas. En alrededor del 3 por ciento de los pacientes ocurren episodios recurrentes de SGB, en ocasiones en un lapso de muchos años.

El evento patológico fundamental en el SGB es la destrucción de la mielina de los axones por los macrófagos, que ocurre en parches en el SNP. Se supone que se activa una cascada de eventos que incluyen mecanismos inmunológicos celulares y humorales y con frecuencia se encuentran infiltrados inflamatorios de linfocitos en los nervios examinados por biopsia o posmortem. Se desconoce el desencadenante y las moléculas blanco específicas del ataque inmunológico. En los años recientes ha

existido interés sobre el papel potencial de *Campylobacter jejuni* porque la infección con varios serotipos poco comunes de *C. jejuni* precede a alrededor del 40 por ciento de los casos de SGB.¹⁹

El diagnóstico diferencial de la polineuropatía sensorimotora aguda es breve [ver tabla 2]. Antes del desarrollo de la vacuna de la poliomielitis el principal diagnóstico diferencial era entre SGB y poliomielitis, pero esta última es rara en la actualidad. Si existen signos de enfermedad sistémica asociados con la polineuropatía aguda debe pensarse en neuropatía vasculítica, infiltración linfomatosa de las raíces nerviosas, porfiria intermitente aguda, difteria e intoxicación por arsénico. La lesión isquémica de la protuberancia puede producir al inicio cuadriparesia flácida aguda y simular un SGB antes de que se desarrollen los signos de motoneurona superior. En las variantes de SGB que afectan a los nervios craneales (v.gr., síndrome de Miller Fisher) deben excluirse miastenia gravis y botulismo.

El SGB se diagnostica principalmente por sus características clínicas, pero las pruebas de laboratorio pueden apoyar el diagnóstico y excluir otras causas de polineuropatía aguda. El líquido cefalorraquídeo en el SGB característicamente muestra niveles aumentados de proteínas, niveles de glucosa normal y ausencia de pleocitosis. Si se encuentra pleocitosis de mononucleares debe considerarse seriamente infiltración meníngea por un linfoma o carcinoma. Puede ocurrir una polirradiculopatía aguda semejante al SGB pero con pleocitosis en el LCR en el momento de la seroconversión del SIDA [ver adelante, Polineuropatías causadas por enfermedades infecciosas]. Los estudios de conducción nerviosa en el SGB suelen demostrar retraso difuso en la velocidad de conducción o, con más frecuencia, bloqueo proximal de la conducción, y pueden proporcionar cierta información pronóstica. Ni las alteraciones del LCR ni de conducción nerviosa son diagnósticas del SGB, y ambas pueden ser normales, en especial durante los primeros días de la enfermedad.

Una vez que se hace el diagnóstico de SGB la prioridad consiste en vigilar la función de los músculos respiratorios de forma estrecha y estar preparado para intervenir si se desarrolla falla ventilatoria. Es importante la medición frecuente de la capacidad vital, del esfuerzo inspiratorio máximo o de ambos y la evaluación clínica en busca de signos de fatiga de los músculos respiratorios. Un paciente con una capacidad vital de menos de 20 ml/kg puede desarrollar falla ventilatoria franca y debe considerarse la intubación electiva.

Varios estudios clínicos extensos han demostrado que dos tratamientos (plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa [Ig IV]) mejoran el porcentaje de recuperación en pacientes con SGB severo a moderado (v.gr., pacientes incapaces de caminar).²⁰⁻²² Ambos tratamientos parecen modular el proceso inflamatorio que produce la lesión nerviosa, pero no promueven la remielinización o la regeneración nerviosa. Puede demostrarse un efecto benéfico solo si la plasmaféresis o la Ig IV se administran en las primeras 2 semanas de iniciados los síntomas. Probablemente sea correcto iniciar tratamiento en cuanto se realice el diagnóstico si la debilidad es considerable o si los signos progresan mientras el paciente está en observación. Por lo general se administran 5 fases de tratamiento durante 5 a 10 días, algunos pacientes pueden recaer y requerir mayor tratamiento (v.gr., dos veces por semana durante 3 semanas). El tratamiento combinado (plasmaféresis seguida de IgIV) no ofrece ventajas claras

sobre cualquiera de éstos aislado,²² y los esteroides no demostraron ser benéficos cuando se agregaron al tratamiento con plasmaféresis en un estudio controlado extenso.²³ Ya que la plasmaféresis y la Ig IV parecen tener la misma eficacia, costos y tasas de recurrencia, muchos clínicos consideran que la Ig IV es el tratamiento de elección porque es más fácil de administrar que la plasmaféresis. Sin embargo, persisten algunas preocupaciones sobre el riesgo de infección por un producto elaborado partir de sangre almacenada, así como incertidumbre sobre si el suplemento de Ig IV es suficiente para satisfacer la demanda.

Debido a que muchos pacientes quedan confinados a la cama durante meses, es indispensable la atención cuidadosa de enfermería. Se requieren medidas para prevenir úlceras de decúbito y trombosis venosas, y el paciente también está en peligro constante de sufrir infecciones urinarias y pulmonares. El dolor es un problema importante en algunos pacientes y parece relacionarse en parte con la inmovilización y en parte con la inflamación y disfunción neurológica. Son benéficos los ejercicios regulares de fisioterapia para mantener rangos de movimiento y el uso juicioso de analgésicos y agentes como la amitriptilina. Un reto especial para todos los miembros del personal es el apoyo psicológico al paciente; existen varios escritos elocuentes sobre la perspectiva del paciente en el SGB.²⁴

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Como el SGB, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una neuropatía mediada por un proceso inmune. El evento fisiológico fundamental es la separación de la mielina de los axones por macrófagos, lo que retrasa o bloquea la conducción del impulso nervioso, causando debilidad y pérdida sensorial. Desde el punto de vista clínico, la PDIC difiere del SGB en varios aspectos importantes. El inicio de la PDIC es insidioso, con síntomas y signos que se desarrollan en semanas a meses, comparado con el curso inicial rápido del SGB. A diferencia del SGB, con evolución monofásica y autolimitada, la historia natural de la PDIC es variable. El patrón habitual consiste en progresión lenta en meses, produciendo incapacidad moderada crónica. Algunos pacientes tienen un curso de recidivas y remisiones y muy pocos presentan remisión espontánea gradual. La afección autonómica o respiratoria importante, que es común en el SGB, es poco habitual en la PDIC.

Ningún dato clínico o de laboratorio es patognomónico de PDIC y el diagnóstico se hace por la combinación de la historia clínica, signos de neuropatía, evidencia electromiográfica de desmielinización y LCR acelular con aumento en el nivel de proteínas. Puede ocurrir un tipo semejante de neuropatía crónica en pacientes con gamopatía monoclonal, mieloma osteoesclerótico e infección por VIH (ver adelante).

La eficacia de diversos tratamientos para la PDIC se ha demostrado en estudios controlados. La plasmaféresis²⁵ y la Ig IV²⁶ producen mejoría en 2 a 3 semanas en la mayoría de los pacientes, pero ésta es breve y los pacientes requieren de tratamientos repetidos o alternativos por tiempo prolongado. La prednisona en dosis altas también es eficaz,²⁷ pero la respuesta suele ser menos impresionante y más lenta y el paciente enfrenta las complicaciones potenciales asociadas con el uso prolongado de esteroides. Existen reportes anecdóticos sobre el uso de fármacos inmunomoduladores en el tratamiento de la PDIC,

incluyendo ciclosporina, azatioprina, interferón-alfa y ciclofosfamida. Son importantes la vigilancia cuidadosa del daño neurológico y el tratamiento por neurólogos con experiencia en PDIC.

Polineuropatía asociada a proteína monoclonal La polineuropatía y la gamopatía monoclonal pueden ocurrir en algunos pacientes que tienen amiloidosis, mieloma múltiple, mieloma osteoesclerótico, macroglobulinemia de Waldenström o linfoma. Si no se encuentra ninguna de estas alteraciones hematológicas debe pensarse que el paciente tiene gamopatía monoclonal de significado no determinado (GMSN). La relación entre la GMSN y la neuropatía no está bien establecida, pero evidencias epidemiológicas y patológicas sugieren que la GMSN causa la neuropatía.

La neuropatía por GMSN tiene características clínicas y electrofisiológicas variables. Suele existir evidencia electrofisiológica y patológica de desmielinización prominente y el cuadro clínico es muy semejante al de la PDIC. Algunos pacientes tienen neuropatía axonal dolorosa con deficiencias leves. La neuropatía asociada con IgM tiende a ser más severa, con más ataxia y más evidencia de retraso y dispersión en la conducción nerviosa. Esto indica que existe cierta relación entre la clase de inmunoglobulina y las características de la neuropatía.²⁸

La neuropatía de la GMSN suele ser de progresión lenta, aunque el grado de incapacidad es variable. Los enfoques terapéuticos se dirigen a suprimir la producción de proteína monoclonal o a eliminarla de la circulación. Existen reportes anecdóticos de respuesta al clorambucil, melfalán y prednisona. Un estudio controlado mostró que la plasmaféresis es benéfica en pacientes con gamopatías de IgG e IgA pero no en las de IgM.²⁹

Neuropatía por amiloide La polineuropatía caracterizada por depósito de amiloide en los nervios ocurre en dos condiciones: como manifestación en alrededor del 15 por ciento de los pacientes con amiloidosis sistémica, en los que la proteína amiloidogénica es una inmunoglobulina, y como un trastorno autosómico dominante, la polineuropatía familiar por amiloide (PFA), en la que el amiloide consiste en formas mutadas de transtirretina, una proteína sérica normal.³⁰ Ambos tipos consisten en polineuropatía simétrica sensorimotora que se diferencia por la presencia de características autonómicas importantes. La amiloidosis también es causa poco frecuente de síndrome de tunel del carpo.

El diagnóstico de neuropatía por amiloide se realiza por biopsia de nervio. La neuropatía adquirida y la hereditaria son histopatológicamente semejantes pero pueden distinguirse por análisis inmunohistoquímico. Los estudios de tratamiento con melfalán, esteroides y colchicina han tenido poco impacto sobre la evolución de los pacientes con amiloidosis primaria, incluyendo mejoría de la neuropatía. A diferencia de la amiloidosis primaria, la neuropatía suele ser la causa principal de incapacidad en la PFA y la mayoría de los pacientes sobreviven durante una década o más después del diagnóstico. El trasplante hepático detiene la progresión de la neuropatía en la PFA.³¹

Mieloma osteoesclerótico El mieloma osteoesclerótico es una variante de mieloma en el que los pacientes tienen una o en ocasiones varias lesiones óseas osteoescleróticas. La biopsia revela

proliferación maligna de células plasmáticas. Con frecuencia estas lesiones ocurren dentro de una constelación que incluye polineuropatía, organomegalia, alteraciones endócrinas, gamopatía monoclonal y cambios en la piel (síndrome de POEMS). La polineuropatía típicamente es desmielinizante y recuerda la de la PDIC. Es importante detectar el síndrome de POEMS porque puede tener importante mejoría clínica con la radiación de la lesión ósea.

Neuropatía paraneoplásica Se han descrito desde 1950 varios síndromes neurológicos no metastásicos característicos que se desarrollan en pacientes con cáncer. Se piensa que los síndromes paraneoplásicos tienen una base inmunológica, desarrollándose como consecuencia del intento del huésped para montar una respuesta inmune contra la neoplasia³².

Neuropatía por vasculitis. La neuropatía es una manifestación frecuente de ciertas vasculitis sistémicas. La neuropatía por vasculitis es isquémica, consecuencia de afección de los vasos de nutrición del nervio por el proceso inflamatorio. Debido a la abundante irrigación sanguínea del nervio y su resistencia relativa a la lesión isquémica, el desarrollo de neuropatía en la vasculitis implica afección extensa de los vasos. La vasculitis tiende a ser en parches y es común la asimetría en la afección nerviosa, de modo que se afectan nervios individuales y se respetan los vecinos; este es el síndrome clásico de mononeuropatía múltiple. Sin embargo, al avanzar la afección vascular y afectarse más nervios puede ser difícil identificar el patrón de mononeuropatía múltiple. Alrededor del 30 por ciento de los casos con neuropatía por vasculitis tienen polineuropatías simétricas en el momento del diagnóstico inicial, 30 por ciento polineuropatías asimétricas y 40 por ciento mononeuropatías múltiples.³³

Entre los pacientes con neuropatía por vasculitis, las vasculitis sistémicas más frecuentes son la poliarteritis nodosa, la vasculitis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener y la angitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss). La neuropatía es especialmente común en la poliarteritis nodosa, ocurriendo en por lo menos la mitad de los casos. Las características clínicas y neuropatológicas de la neuropatía en estos trastornos son semejantes y el diagnóstico específico depende de las características sistémicas y no de las neurológicas. Puede sospecharse neuropatía por vasculitis por el cuadro clínico, pero el diagnóstico definitivo depende de la biopsia de nervio. Con frecuencia se encuentran anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en la neuropatía por vasculitis, pero las pruebas falsas positivas limitan su utilidad diagnóstica.³⁴

La neuropatía por vasculitis se maneja tratando la enfermedad subyacente. Esto generalmente requiere de dosis altas de prednisona, ciclofosfamida o ambas. En la vasculitis la neuropatía rara vez es la causa de la muerte, aunque puede producir incapacidad significativa. Si pueden tratarse con éxito los eventos graves, como la falla renal o cardiorrespiratoria, el prospecto de mejoría neurológica es bueno aunque la mejoría puede tardar muchos meses.³⁵

Los pacientes con manifestaciones clínicas y neuropatológicas de neuropatía vasculítica en ocasiones no tienen evidencia de vasculitis sistémica. Este síndrome, denominado neuropatía vasculítica no sistémica, parece tener una historia natural relativamente benigna y puede ser difícil justificar el tratamiento

inmunosupresor por los riesgos asociados.³⁶

Neuropatías relacionadas con otras enfermedades del tejido conjuntivo La neuropatía periférica puede ocurrir en otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso generalizado, aunque puede ser difícil asegurar si la neuropatía es una complicación directa del padecimiento o un efecto secundario de otra complicación (v.gr., secundaria a insuficiencia renal). Suele suponerse que la neuropatía en estos casos tiene un fondo inflamatorio, pero existen pocos estudios patológicos que apoyen esta creencia. Se ha descrito en los pacientes con síndrome de Sjögren una neuronopatía sensorial atáxica semejante a la del síndrome paraneoplásico, que es causada por infiltración inflamatoria de las raíces dorsales de los ganglios.³⁷ También ocurre neuropatía sensorial inflamatoria en los pacientes con síndrome sicca que no tienen características extraglandulares de síndrome de Sjögren.³⁸

Neuropatías causadas por toxinas y deficiencias nutricionales

Las sustancias tóxicas para los nervios periféricos incluyen diversos químicos industriales, compuestos naturales y fármacos. La mayoría de las neuropatías tóxicas comienzan en forma distal, progresan de modo insidioso durante semanas a meses y tienen características electrofisiológicas de neuropatía axonal. Con algunas excepciones, la degeneración axonal inespecífica es la principal característica histológica y la biopsia de nervio rara vez es útil para hacer el diagnóstico.

Fármacos La neuropatía inducida por fármacos es un problema común, en especial en el ambiente hospitalario. La historia cuidadosa de los medicamentos recibidos es parte importante de la investigación de cualquier polineuropatía. La neuropatía periférica es un efecto adverso bien establecido de muchos fármacos [ver tabla 5]. En circunstancias ideales, antes de que un medicamento se etiquete como potencialmente neurotóxico, deben haberse descartado en el paciente afectado otras causas potenciales de neuropatía y la suspensión del medicamento debe causar cierta mejoría clínica. Es importante saber que la recuperación puede tardar muchos meses. En algunas neuropatías tóxicas el paciente presenta un fenómeno conocido como persistencia, en el que la neuropatía continúa empeorando por algunas semanas después de que cesa la exposición. Para la mayoría de las neurotoxinas bien establecidas existe evidencia experimental de toxicidad en animales y cultivos de células neuronales. Con algunos medicamentos antineoplásicos (v.gr., cisplatino) la neuropatía puede ser el efecto adverso que limita la dosis. En estudios en animales la neuropatía por cisplatino puede prevenirse o aliviarse por la coadministración de neurotrofinas, como el NT-3, una estrategia que quizá podrá aplicarse a humanos.³⁹

Químicos industriales La historia laboral del paciente puede ser importante porque diversos químicos industriales son neurotóxicos [ver tabla 6]. La mayoría de estos compuestos fueron detectados como neurotóxicos después de acúmulos de casos que aparecieron en trabajadores de industrias específicas y el conocimiento de este riesgo ha reducido la incidencia de casos. La mayoría de estos químicos producen neuropatía axonal con cambios patológicos inespecíficos. Demostrar que una neuropatía es causada por la exposición a un químico requiere de trabajo epidemiológico cuidadoso

apoyado por estudios en animales o cultivos de tejidos.

Tabla 6 Químicos industriales que pueden causar polineuropatía	
• Acrilamida • Cloruro de alil • Disulfuro carbónico • Dimetilaminopropionitrilo • Oxido de etileno • Hexano*	• Bromuro de metilo • Meit butil cetona* • Esteres organofosforados • Bifenilos policlorinados • Tricloroetileno • Vacor
* La exposición a estos compuestos también se observa en la inhalación de pegamento y otros abusos de solventes	

Metales Además de ser causada por medicamentos que contienen oro y platino, puede ocurrir neuropatía por intoxicación con otros metales. La exposición con frecuencia es resultado de intentos homicidas o suicidas, de modo que la historia tiene valor dudoso. El diagnóstico puede hacerse a partir de las manifestaciones clínicas asociadas. Por ejemplo, la neuropatía por plomo es principalmente motora, con predilección por las extremidades superiores, y se asocia con dolor abdominal, constipación y anemia. Además de causar neuropatía, la intoxicación por arsénico produce dolor abdominal, vómito, diarrea, cambios en la piel y uñas y pancitopenia. La neuropatía por talio se distingue por alopecia y dolor abdominal. Los compuestos de mercurio orgánicos e inorgánicos pueden producir neuropatía, aunque predominan los efectos sobre el SNC .

El diagnóstico de neuropatía por metales se basa en la demostración de mayor excreción urinaria del metal o mayores niveles en el cabello o las uñas. Debe tenerse la sospecha clínica para solicitar estos estudios, que no son parte de la investigación de rutina de una polineuropatía.

Etanol Es común la neuropatía distal, con frecuencia dolorosa, en los alcohólicos crónicos. Los principales síntomas son quemadura, dolor lancinante y parestesias en los pies y en ocasiones en las manos. La pérdida sensorial o la hipersensibilidad dolorosa en los pies, la pérdida de reflejos aquileos y la debilidad distal leve forman el cuadro clínico típico. No se conoce si la neuropatía es causada por un efecto tóxico directo del etanol, por desnutrición o por ambos.

Los intentos por producir neuropatía con etanol en animales bien alimentados no han tenido éxito, aunque en cultivos de células neuronales puede producirse inhibición del crecimiento con

concentraciones moderadamente altas de etanol. Un estudio danés examinó en forma cuidadosa una cohorte de bebedores de cerveza alcohólicos con neuropatía y no encontró diferencias clínicas, electrofisiológicas o histológicas entre los que estaban bien nutridos y los desnutridos.⁴⁰ La cerveza danesa está suplementada con tiamina y piridoxina, de modo que es poco probable que la deficiencia de estas vitaminas sea la causa de neuropatía en estos pacientes.

Aunque la patogenia de la neuropatía en alcohólicas es motivo de controversia, el cuadro clínico es característico porque generalmente existen otros estigmas de alcoholismo, incluyendo hepatopatía crónica, deterioro de la memoria y ataxia de la marcha. Los cálculos sobre la ingesta de alcohol son muy poco confiables, pero en el estudio danés se desarrolló neuropatía solo en los pacientes que consumieron 3 L de cerveza o 300 ml de bebidas alcohólicas de alta graduación diario por lo menos durante 3 años. Un corolario importante a estas observaciones es que un paciente con neuropatía que bebe en forma moderada, está bien nutrido y no tiene datos de enfermedad hepática crónica es poco probable que tenga neuropatía alcohólica, y deben investigarse otras causas de la misma.

El tratamiento de la neuropatía alcohólica es simple en principio pero difícil de aplicar. Debe suspenderse la ingestión de etanol y asegurar una nutrición adecuada. Si se logran estas medidas puede esperarse mejoría, aunque ésta puede tardar meses y ser incompleta.

Deficiencias nutricionales La polineuropatía puede ser una manifestación del ayuno, como el observado en víctimas de hambrunas o en prisioneros de guerra. Los componentes precisos de la dieta responsables de la neuropatía por ayuno no son claros, aunque una o más vitaminas B parecen ser cruciales. Ciertas deficiencias de vitamina pueden causar neuropatía en circunstancias específicas, pero no existe base fisiológica para la prescripción rutinaria de multivitamínicos para la neuropatía en pacientes con dietas normales.

La deficiencia de tiamina (vitamina B₁) produce beriberi, cuyas principales características son polineuropatía y falla cardíaca. La neuropatía es distal y axonal, con síntomas sensoriales dolorosos. Al progresar puede presentarse debilidad axonal. En las primeras descripciones de beriberi se describió afección de los nervios craneales.

La deficiencia de piridoxina (vitamina B₆) es responsable de la neuropatía causada por isoniácida, que aumenta la excreción de piridoxina. La administración de piridoxina con la isoniácida evita la neuropatía. Sin embargo, la administración excesiva de piridoxina (que se usó en los años 70) produce una neuropatía sensorial severa.

La polineuropatía leve puede ser parte del síndrome neurológico producido por deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂). Sin embargo, es posible que la deficiencia de esta vitamina no se presente solo como polineuropatía y las principales manifestaciones clínicas son resultado de mielopatía (degeneración combinada subaguda).

La deficiencia de vitamina E por malabsorción puede deberse a un síndrome atáxico causado por degeneración de los procesos periféricos y centrales de las neuronas en los ganglios de las raíces dorsales. Puede existir afección cerebelosa en algunos pacientes.

Polineuropatías causadas por enfermedades infecciosas

Lepra La lepra, una infección micobacteriana de los nervios periféricos, parece ser la causa más común de polineuropatía en el mundo. La mayoría de los casos ocurren en regiones tropicales y subtropicales, aunque existen focos endémicos a lo largo de la costa del Golfo de Florida y Louisiana. La mayoría de los pacientes con lepra en Norteamérica y Europa son inmigrantes de países en donde la lepra es común.

La pérdida sensorial es el síntoma cardinal de la lepra. Con frecuencia se descubre por una lesión no dolorosa. Debido a los requerimientos de temperatura de *Mycobacterium leprae*, los nervios sensoriales cutáneos y los nervios mixtos en partes del cuerpo con baja temperatura ambiental son los más afectados. Esto causa una distribución de signos diferente a los de otras polineuropatías, con pérdida sensorial en los pabellones auditivos, los arcos cigomáticos y las superficies extensoras de las articulaciones. Los nervios grandes se afectan en los trayectos en que viajan cercanos a la superficie (v.gr., el nervio cubital a nivel del codo). La afección de los nervios cutáneos suele estar bien delimitada, en especial en la forma tuberculoide de la lepra, y se afectan la dermis y epidermis suprayacentes, produciendo la clásica mancha anestésica. No ocurre debilidad motora hasta que la pérdida sensorial está bien establecida. La debilidad suele ser en parches y asimétrica y puede sugerir otras causas de mononeuropatía múltiple. El diagnóstico de lepra se hace por biopsia de nervio o piel, usando el método de Fite para teñir e identificar a *M. leprae*.

La lepra es una enfermedad curable. El grado de recuperación en casos avanzados puede ser limitado, de modo que es importante que la enfermedad sea diagnosticada y tratada antes de que se desarrollen deficiencias neuropáticas importantes.

Infección por VIH Ocurren varios trastornos del SNP en los pacientes con infección por VIH, algunos en las fases tempranas de la infección y otros solo después de la progresión a SIDA. Es muy común la neuropatía dolorosa en los pacientes con SIDA. El principal síntoma es una molestia ardorosa continua, principalmente en los pies, en donde existe cierto grado de pérdida sensorial. La afección motora suele ser leve, aunque los pacientes están debilitados por infecciones concomitantes y pérdida de peso. En ocasiones puede identificarse la causa (por ejemplo, deficiencia de vitamina B₁₂ o tratamiento con un agente retroviral conocido por ser neurotóxico como 2,3-dideoxicidina o zalcitabina)⁴¹ pero en algunos pacientes la causa no es clara. Se ha detectado el genoma del VIH en las neuronas de las raíces dorsales y en células satélite en pacientes con SIDA y neuropatía,⁴² y la expresión del genoma del VIH en ratones transgénicos produce enfermedad del nervio periférico.⁴³ Aún queda por demostrarse si la neuropatía en humanos con VIH es causada por infección directa del nervio por el virus.

Típicamente ocurren SGB y PDIC en la fase temprana de la infección por VIH. Estas pueden ser las

manifestaciones iniciales de la infección y debe considerarse realizar una prueba de VIH en los pacientes con estos tipos de neuropatía. El cuadro neurológico y la respuesta al tratamiento son semejantes a los de los pacientes sin infección por VIH, excepto porque suele existir pleocitosis linfocítica en el LCR.

Puede ocurrir un síndrome de mononeuropatía múltiple en los pacientes VIH positivos. La biopsia de nervio puede mostrar infiltrados inflamatorios perivasculares, vasculitis necrosante o inclusiones por citomegalovirus (CMV). Los pacientes con evidencia de infección por CMV pueden responder a ganciclovir⁴⁴. En una serie de pacientes se ha reportado la presencia de un síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa y neuropatía axonal, las biopsias de nervio mostraron infiltrados perivasculares de linfocitos CD8⁺ y la neuropatía cedió con esteroides o zidovudina.⁴⁵

La polirradiculopatía lumbosacra aguda es un síndrome devastador de debilidad en miembros inferiores y pérdida sensorial perineal, desarrollándose retención urinaria en 1 a 2 semanas, por lo general en pacientes con SIDA avanzado. El LCR muestra pleocitosis polimorfonuclear característica. En la mayoría de los casos existe evidencia de infección concomitante por CMV y el cuadro neurológico es causado por invasión de las raíces nerviosas lumbosacras por el CMV. El diagnóstico pronto y el tratamiento con ganciclovir pueden producir mejoría. El linfoma puede producir un cuadro clínico semejante.⁴⁶

Enfermedad de Lyme La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que se transmite a los humanos por garrapatas ixodes. La enfermedad ocurre en todo el mundo pero es más común en el noreste de los Estados Unidos y el norte de Europa. La neuropatía periférica puede ocurrir en la fase temprana o tardía de la enfermedad de Lyme. No es claro si las manifestaciones neurológicas son causadas en forma directa por la invasión de espiroquetas en el tejido nervioso o por la respuesta inmunológica del huésped al organismo.

Las principales manifestaciones neurológicas tempranas son neuropatías craneales, radiculopatías espinales o ambas. La cefalea y la rigidez de cuello pueden acompañar a los síntomas de los nervios periféricos, reflejando inflamación meníngea. La neuropatía facial es la neuropatía craneal más común y con frecuencia se diagnostica en forma equívoca como parálisis de Bell. Sin embargo, a diferencia de la parálisis de Bell idiopática, la neuropatía facial bilateral es común en la enfermedad de Lyme. Ocurren otras neuropatías craneales con menos frecuencia.

La afección de las raíces espinales comienza en forma típica con dolor en una distribución radicular, seguido de debilidad en 1 a 4 semanas. La debilidad suele ser asimétrica y en parches, recordando una mononeuropatía múltiple. Además de los signos radiculares dominantes, existe con frecuencia evidencia electrofisiológica de polineuropatía diseminada leve. Tanto la neuropatía craneal como espinal de la fase temprana de la enfermedad de Lyme tienen una historia natural favorable, con recuperación en semanas a meses. El tratamiento con antibióticos puede acelerar la recuperación.

En la enfermedad de Lyme tardía los pacientes pueden desarrollar polineuropatía distal leve o dolor radicular con signos sensoriales.⁴⁷ Muchos de estos pacientes tendrán síntomas previos de enfermedad

localizada o diseminada en fase temprana. A diferencia de la neuropatía craneal y la radiculoneuropatía de la fase temprana, la neuropatía periférica de la fase tardía no se resuelve con el tratamiento.

El diagnóstico de neuropatía de Lyme se basa en la historia de posible exposición a la garrapata, síntomas y signos compatibles y pruebas serológicas positivas para *B. burgdorferi*. En la enfermedad en fase temprana la afección neurológica se acompaña casi siempre de pleocitosis linfocítica en el LCR, pero en la fase tardía la pleocitosis es excepcional y el LCR puede ser normal. La biopsia del nervio sural en la enfermedad en fase temprana o tardía muestra degeneración axonal e infiltrados inflamatorios perivasculares, pero estos datos son inespecíficos. En especial en la enfermedad en fase tardía la respuesta a un esquema de antibióticos puede proporcionar la evidencia más contundente del diagnóstico.

Infección por virus varicela-zoster El virus varicela-zoster (VVZ), miembro de la familia de los herpesvirus humanos, es el patógeno viral más común para el SNP.

El contacto inicial con el VVZ, por lo general en la infancia, causa viremia transitoria seguida de una erupción vesicular difusa de la piel y mucosas (varicela). Si la respuesta inmune es apropiada el virus es controlado y las lesiones vesiculares sanan. Algunos viriones pueden entrar en los axones sensoriales cutáneos y son transportados en forma retrógrada a los cuerpos neuronales sensoriales en las raíces dorsales o los ganglios craneales, en donde permanecen en forma inactiva.

Años después el virus puede regresar a un estado activo y proliferativo por alteraciones en la función inmune que aún no se comprenden del todo. Los efectos citopáticos de la replicación del VVZ y la respuesta inmune que se despierta producen una ganglioneuritis necrótica inflamatoria intensa que ocasiona alteración en la sensibilidad de un dermatoma y la erupción cutánea vesicular en el dermatoma conocida como herpes zoster.

El herpes zoster es más común en personas mayores de 60 años, aunque también ocurre en jóvenes. La incidencia es mucho mayor en pacientes inmunosuprimidos, en los que existe también riesgo de infección diseminada por VVZ, que tiene una mortalidad considerable. El herpes zoster suele ser unilateral, afectando uno a tres dermatomas adyacentes. Los dermatomas torácicos y del trigémino (sobre todo el oftálmico) son los más afectados.

El síndrome inicial es el dolor en el área del dermatoma, seguido en 3 a 7 días por la erupción vesicular. Es difícil demostrar la pérdida sensorial sino hasta que las lesiones cutáneas comienzan a sanar. Se reporta debilidad motora en hasta el 30 por ciento de los pacientes, que puede no notarse por el dolor existente. Las lesiones cutáneas persisten por 7 a 10 días y después se resuelven, dejando con frecuencia áreas de menor pigmentación y cicatrización. Es de esperar que la debilidad motora mejore en forma espontánea en la mayoría de los pacientes. El dolor también mejora con lentitud, excepto en los pacientes que desarrollan neuralgia posherpética (NPH).

La NPH suele definirse como el dolor que persiste por más de 4 a 8 semanas después de que sanan las lesiones cutáneas. El riesgo de desarrollar NPH después de un episodio de herpes zoster aumenta con la edad: hasta 45 por ciento en los pacientes mayores de 65 años. Los pacientes con NPH sufren dolor ardoroso continuo en el dermatoma, al que se agregan dolores lancinantes breves. Con frecuencia existe también hiperpatía en el dermatoma afectado, por lo que el tacto de la ropa o incluso el cabello pueden causar dolor intenso. Algunos pacientes con NPH presentan mejoría gradual en semanas a meses, pero no es raro que los síntomas persistan por años. La prevención de la NPH es la justificación más importante para usar agentes antivirales en el paciente inmunocompetente. Un estudio controlado con placebo y extenso de famciclovir mostró reducción clara en la incidencia de NPH, en especial en los ancianos.⁴⁸ Se supone que el aciclovir ofrece un beneficio semejante, aunque esto no se ha demostrado. En un estudio, la adición de prednisolona a los esquemas de 7 o 21 días de aciclovir no alteró la frecuencia de NPH,⁴⁹ a pesar de que los esteroides pueden disminuir el dolor en la fase aguda.

La NPH implica un reto terapéutico formidable. La amitriptilina u otros medicamentos tricíclicos son los agentes de primera línea y ayudan en cierto grado a la mayoría de los pacientes. El dolor lancinante puede disminuirse con carbamacepina u otros anticonvulsivantes. Algunos clínicos sugieren la aplicación tópica de anestésicos locales y el uso por tiempo prolongado de opioides.⁵⁰

Tratamiento de los síntomas de neuropatía

Los síntomas de neuropatía pueden ser tratables incluso si la causa de la neuropatía no lo es o se desconoce. Con medidas simples muchos pacientes pueden tener alivio importante de los síntomas.

La ortosis para pie-tobillo es un aditamento simple que compensa el pie caído. Su principal beneficio es brindar mayor estabilidad al tobillo, causando mejor balance y evitando la tendencia de que los ortejos se atoren en los bordes, irregularidades y alfombras. Las ortosis ligeras, bien adecuadas y que se colocan dentro del zapato suelen ser las más cómodas. Los pacientes con debilidad de la muñeca y los extensores pueden ser ayudados por una férula que mantenga la muñeca y dedos en posición neutra. Por desgracia este tipo de férula es de poca ayuda si existe debilidad concomitante de los músculos intrínsecos de la mano.

El dolor, en especial en los pies, suele acompañarse de alteraciones sensoriales de neuropatía. Paradójicamente, en las polineuropatías con dolor prominente las deficiencias neurológicas suelen ser leves y existe disociación entre la incapacidad y el nivel de molestia para el paciente. El paciente puede interpretar el dolor como un signo de un padecimiento serio que pone en peligro su independencia o su vida. En ocasiones brindar confianza y explicar al paciente la poca función neurológica que se ha perdido ayuda a que éste se adapte mejor al dolor neuropático.

Las medidas no farmacológicas pueden ser tan eficaces como los medicamentos. Debe ponerse atención cuidadosa al calzado. Se aconseja usar zapatos amplios, de suela suave y calcetín grueso. El dolor neuropático suele agravarse con las temperaturas extremas (especialmente con el calor) y las sandalias

abiertas pueden causar alivio. El peso prolongado suele empeorar el dolor neuropático, los pacientes que requieren estar de pie en su trabajo mejoran con periodos breves y frecuentes de descanso sentados.

El mojar los pies produce alivio breve en muchos pacientes. El meter los pies hasta el tobillo en agua de la llave fría (sin hielo) durante 15 a 20 minutos puede ser muy útil en el momento de acostarse. Aunque el alivio es breve, puede ser suficiente para permitir que el paciente se duerma con tranquilidad. Para algunos pacientes el calor es mejor que el frío, y otros encuentran que alternar frío y calor (los baños llamados de contraste) proporciona mayor alivio. Es conveniente la inspección diaria de los pies por posibles lesiones (un hábito importante que los pacientes con neuropatía deben desarrollar), así como el uso de calcetines por la noche.

Los medicamentos pueden ser útiles en el manejo del dolor neuropático, aunque los objetivos del tratamiento deben ser realistas. Es poco probable que el dolor se alivie por completo. El objetivo debe ser hacer el dolor más tolerable sin aumentar efectos adversos importantes por el medicamento. De los muchos fármacos empleados para el dolor neuropático la amitriptilina y la carbamacepina son los más usados. Los paroxismos de dolor lancinante responden más a carbamacepina (200 mg al día), mientras que la amitriptilina (10 a 30 mg a la hora de acostarse) suele ser de elección para el adormedimiento ardoroso continuo. Debe intentarse un periodo de prueba de por lo menos un mes antes de tomar conclusiones sobre la utilidad del medicamento. Además de la amitriptilina y la carbamacepina, los salicilatos y otros analgésicos simples causan alivio en algunos pacientes. Como en el caso de otros tipos de dolor crónico, es mejor evitar los narcóticos.

Si los esquemas adecuados de amitriptilina o carbamacepina no son útiles, pueden intentarse varios fármacos de segunda elección, incluyendo baclofén, mexiletina y prazosín. El ungüento de capsaicina tópica causa depleción del neurotransmisor sustancia P en el asta dorsal de la médula espinal y ayuda en algunos pacientes. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes el costo y las molestias de la capsaicina tópica superan cualquier beneficio. El gabapentin, uno de los nuevos anticonvulsivantes, se usa cada vez más para el dolor neuropático, aunque las evidencias de su eficacia hasta la fecha son principalmente anecdóticas.⁵¹

Algunos pacientes no mejoran con ninguna de estas medidas y representan problemas de manejo. La depresión concomitante puede complicar la situación y en estos casos será útil referir al paciente al psiquiatra. También debe considerarse enviar al paciente a una clínica multidisciplinaria de dolor.

Reconocimientos

Figura 1 George Kelvin.

Bibliografia

1. Ide C: Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res* 25:101, 1996
2. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27, 1996
3. Adour KK, Ruboyane J, Van Doersten PG, et al: Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:371, 1996 [PMID 8651631]
4. Suarez GA, Giannini C, Bosch EP, et al: Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence for an inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 46:559, 1996 [PMID 8614534]
5. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al: Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 35:559, 1994 [PMID 8179302]
6. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH: Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 10:222, 1981 [PMID 7294727]
7. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43:817, 1993 [PMID 8469345]
8. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, et al: Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 49:229, 1997 [PMID 9222195]
9. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al: Nerve glucose, fructose, sorbitol, *myo*-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy.
10. Boulton AJM, Levin S, Comstock J: A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 33:431, 1990
11. Dyck PJ: Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? *Neurology* 39:111, 1989
12. Low PA, Tuck RR, Dyck PJ, et al: Prevention of some electrophysiologic and biochemical abnormalities with oxygen supplementation in experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:6894, 1984 [PMID

13. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 122:561, 1995
14. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR: Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42:727, 1997 [PMID 9392572]
15. Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, et al: Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 38:478, 1995
16. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al: Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110:819, 1987 [PMID 3651796]
17. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, et al: Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 40:645, 1996 [PMID 8871585]
18. Murakami T, Garcia CA, Reiter LT, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and related inherited neuropathies. *Medicine (Baltimore)* 75:233, 1996 [PMID 8862346]
19. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al: *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 333:1374, 1995 [PMID 7477117]
20. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barre Syndrome Study Group. *Neurology* 35:1096, 1985
21. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 326:1123, 1992
22. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 349:225, 1997
23. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet* 341:586, 1993
24. Bowes D: The doctor as patient: an encounter with Guillain-Barre syndrome. *Can Med Assoc J* 131:1343, 1984
25. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al: Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, crossover study. *Brain* 119:1055, 1996 [PMID 8813270]

26. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 36:838, 1994 [PMID 7998769]
27. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KE, et al: Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 11:136, 1982
28. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ: Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 30:54, 1991 [PMID 1656848]
29. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325:1482, 1991
30. Reilly MM, Adams D, Booth DR, et al: Transthyretin gene analysis in European patients with suspected familial amyloid polyneuropathy. *Brain* 118:849, 1995 [PMID 7655883]
31. Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, et al: Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology* 47:944, 1996
32. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, et al: The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 19:346, 1992 [PMID 1393844]
33. Hawke SHB, Davies L, Pamphlett R, et al: Vasculitic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain* 114:2175, 1991
34. Chalk CH, Homburger HA, Dyck PJ: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitic peripheral neuropathy. *Neurology* 43:1826, 1993 [PMID 8414041]
35. Chang RW, Bell CL, Hallet M: Clinical characteristics and prognosis in vasculitic mononeuropathy multiplex. *Arch Neurol* 41:618, 1984 [PMID 6326716]
36. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al: Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 110:843, 1987 [PMID 3651797]
37. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 27:304, 1990 [PMID 2327738]
38. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, et al: Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 48:855, 1997 [PMID 9109867]
39. Gao WQ, Dybdal N, Shinsky N, et al: Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol* 38:30, 1995 [PMID 7611721]

40. Behse F, Buchthal F: Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol* 2:95, 1977
41. Simpson DM, Tagliati M: Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 9:153, 1995
42. Brannagan TH, Nuovo GJ, Hays AP, et al: Human immunodeficiency virus infection of dorsal root ganglion neurons detected by polymerase chain reaction in situ hybridization. *Ann Neurol* 42:368, 1997 [PMID 9307260]
43. Thomas FP, Chalk C, Lalonde R, et al: Expression of human immunodeficiency virus type 1 in the nervous system of transgenic mice leads to neurological disease. *J Virol* 68:7099, 1994
44. Said G, Lacroix C, Chemouilli P, et al: Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 29:139, 1991 [PMID 1849386]
45. Moulignier A, Authier F-J, Baudrimont M, et al: Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 41:438, 1997 [PMID 9124800]
46. So YT, Olney RK: Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol* 35:53, 1994 [PMID 8285593]
47. Logigian EL, Steere AC: Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 42:303, 1992 [PMID 1310529]
48. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al: Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med* 123:89, 1995
49. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al: A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 330:896, 1994 [PMID 8114860]
50. Rowbotham MC: Managing post-herpetic neuralgia with opioids and local anesthetics. *Ann Neurol* 35:S46, 1994
51. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, et al: The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 13:251, 1997 [PMID 9303258]

Figuras

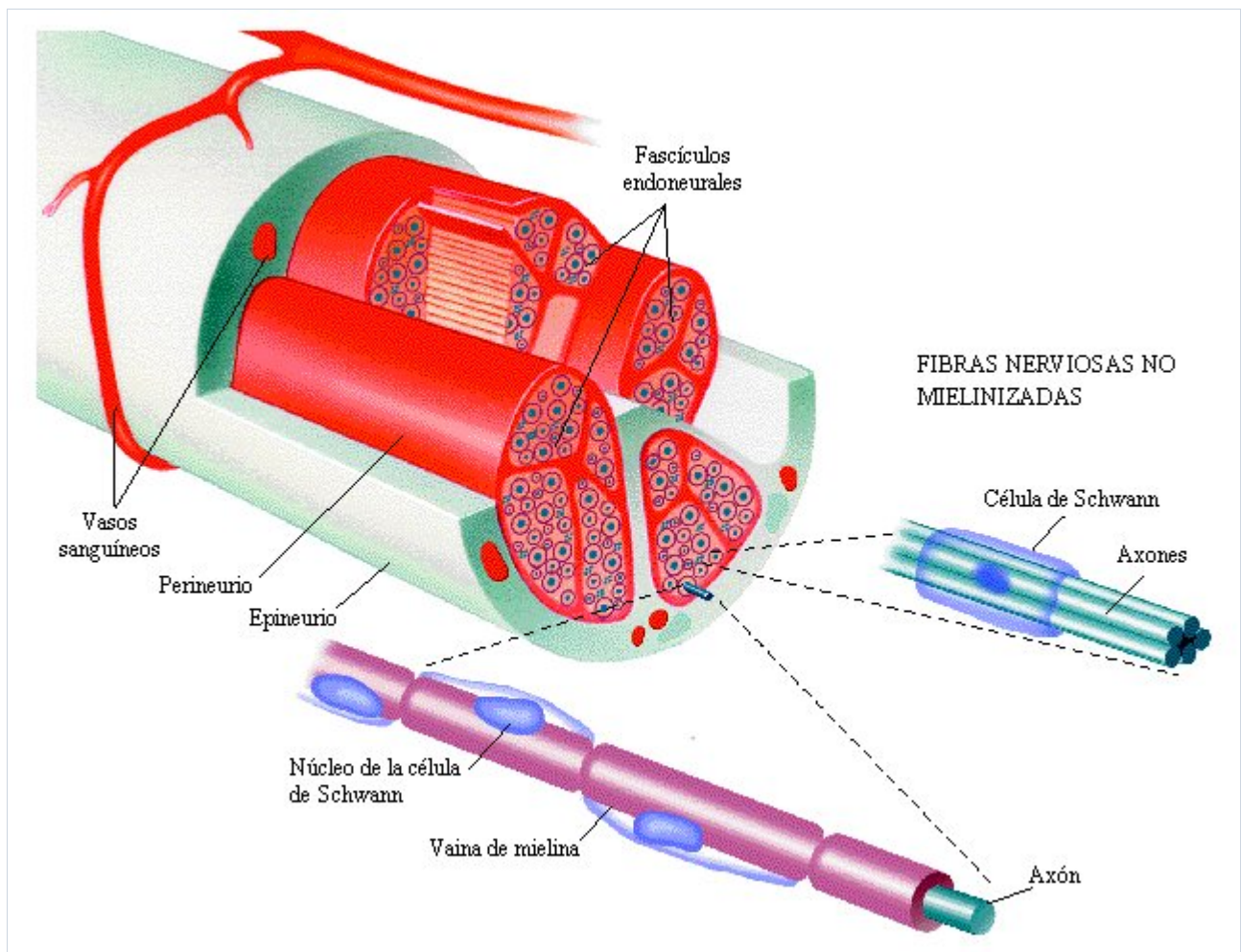


Figura 1 Estructura de un nervio periférico. Los nervios periféricos están compuestos de varios fascículos de endoneurio, cada uno cubierto por perineurio y unidos entre sí por tejido conectivo laxo, el epineurio. Cada fascículo de endoneurio contiene hasta varios miles de axones. La sangre llega al endoneurio por una red de microvasos semejantes a capilares que provienen de arteriolas y vénulas en el epineurio, que a su vez son ramas de vasos importantes de las extremidades.

III ENFERMEDAD DEL MUSCULO Y DE LA UNION NEUROMUSCULAR

DR. MARINOS C. DALAKAS

Estudio de los pacientes con enfermedad neuromuscular

Las enfermedades del músculo y de la unión neuromuscular constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos adquiridos y hereditarios. Los síntomas de presentación son variados e incluyen fatiga, debilidad del músculo esquelético, atrofia, calambres musculares y alteración de los músculos respiratorios, faríngeos, faciales y oculares. En general, los músculos proximales se afectan en forma más selectiva y severa que los distales. Por lo tanto, los pacientes presentan dificultad para subir las escaleras, levantarse de una silla baja, correr, peinarse e incorporarse o volterarse en la cama. La mayoría de las miopatías afectan solo a los músculos esqueléticos, pero pueden alterarse también el músculo liso y el cardíaco. Los pacientes con miopatías no tienen trastornos sensoriales o disfunción autonómica porque la función de los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo está conservada.

El examen clínico debe enfocarse a evaluar los datos musculares y excluir enfermedades que pueden presentarse con síntomas y signos miopáticos como los síndromes de neurona motora, las neuropatías motoras y las enfermedades psicógenas. Se requiere una historia familiar completa y el examen de los familiares para excluir un padecimiento hereditario. Los estudios de laboratorio útiles incluyen (1) estudios para excluir una enfermedad sistémica, factores exógenos, toxinas o virus que puedan inducir miopatía, (2) electromiografía (EMG) para localizar la lesión al músculo o la unión neuromuscular y excluir alteraciones de la neurona motora o de los nervios periféricos, (3) determinación de niveles séricos de enzimas musculares, (4) medición de los autoanticuerpos específicos dirigidos contra antígenos musculares conocidos o posibles, (5) biopsia muscular para determinar la histoquímica enzimática, inmunopatología, microscopía electrónica y medición bioquímica de enzimas o proteínas específicas del músculo, (6) prueba de ejercicio con isquemia para medir la producción de lactato y amoníaco en las miopatías metabólicas, (7) estudios genéticos y (8) estudios de imagen muscular, según el problema específico que se esté investigando.

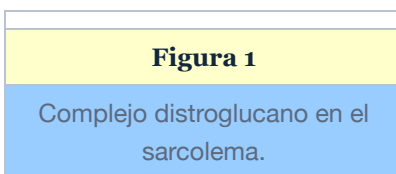
La mayoría de las miopatías son incapacitantes o catastróficas si no se tratan. Por lo tanto, el diagnóstico debe establecerse con rapidez para iniciar un tratamiento temprano. Para los pacientes con trastornos intratables es indispensable administrar tratamiento de apoyo, rehabilitación y consejo genético.

En esta subsección se describen las miopatías y trastornos de la unión neuromuscular más comunes, con énfasis en el cuadro clínico, patogenia, diagnóstico y tratamiento.

Distrofias musculares

Las distrofias musculares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas del músculo que se caracterizan por debilidad muscular severa, atrofia, elevación de los niveles de enzimas musculares en suero y cambios destructivos en la citoarquitectura de las fibras musculares. La clasificación tradicional de las distrofias musculares en de Duchene, de Becker, de cintura escapular y pélvica y congénita ha cambiado porque se han identificado varios defectos genéticos en las proteínas musculares que parecen ser responsables de algunas de estas enfermedades y porque se ha demostrado ausencia o deficiencia de proteínas musculares específicas en ciertas distrofias.

Los estudios moleculares, bioquímicos e inmunocitoquímicos^{1,2} han identificado que el complejo de proteína asociada a la distrofina (PAD) constituye la proteína transmembrana clave que une a la proteína distrofina del citoesqueleto con la proteína de la matriz extracelular laminina-2 [ver figura 1]. Las deficiencias en ciertos componentes de este sistema se asocian con síndromes clínicos específicos. En la actualidad las distrofias musculares se clasifican de acuerdo con los genes involucrados y la proteína defectuosa, que puede ser un componente del citoesqueleto, la membrana o la matriz extracelular.



PRINCIPIOS SOBRE LAS PROTEINAS DEL CITOESQUELETO MUSCULAR

Las proteínas musculares más importantes implicadas en las distrofias musculares son la distrofina, el complejo distroglucano, que se asocia con la proteína de la lámina basal, la merosina y el complejo sarcoglucano [ver figura 1]. La distrofina, una proteína del citoesqueleto de 427 kd con forma de bastón, constituye el cinco por ciento de todas las proteínas del citoesqueleto del sarcolema y sirve para anclar a la actina F (la forma filamentosa de la actina) a la membrana plasmática (sarcolema) del músculo.¹ La distrofina parece reforzar y estabilizar la membrana plasmática durante la tensión de la contracción muscular al mantener un enlace mecánico entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. La deficiencia o ausencia de distrofina se asocia con diversas distrofinopatías, de las que el prototipo es la distrofia muscular de Duchenne.³⁻⁷

El complejo distroglucano consiste en alfa-distroglucanos, proteínas de la matriz celular, siendo la más relevante desde el punto de vista clínico la alfa₂-laminina (o merosina, la proteína involucrada en la distrofia muscular congénita), y el beta-distroglucano, que fija alfa distroglucano y distrofina. No se ha identificado a ningún paciente con defectos primarios en los distroglucanos. El complejo sarcoglucano está formado por cuatro proteínas transmembrana, incluyendo la 50 kd adhalina (alfa-sarcoglucano), la

glucoproteína asociada a distrofina 43 kd (beta-sarcoglucano), una proteína de 35 kg (gama-sarcoglucano) y una proteína de 95 kg (delta-sarcoglucano). Los componentes transmembrana del complejo sarcoglucano son específicos del músculo esquelético y cardíaco y se afectan en forma selectiva en pacientes con distrofias musculares recesivas de las cinturas de las extremidades, que se conocen como sarcoglucanopatías. Las distrofias musculares se dividen en distrofinopatías, sarcoglucanopatías y merosinopatías², de acuerdo con la proteína faltante o deficiente.

Debido a que se han identificado los genes para varias formas de distrofias, en la actualidad se emplea una clasificación genética: (1) distrofias musculares recesivas ligadas al cromosoma X (Duchenne y Becker), (2) distrofias musculares congénitas con deficiencia de merosina, (3) una distrofia muscular de las cinturas de las extremidades (DMCE1), autosómico dominante y rara, con mutación localizada en el cromosoma 5, y (4) todas las distrofias musculares de las cinturas de las extremidades recesivas (DMCE2). Las DMCE2 se subdividen en la DMCE2A, causada por deficiencia de calpaína, la DMCEB, que no se ha caracterizado, la DMCE2C (deficiencia de gama-sarcoglucano), la DMCE2D (deficiencia de alfa-sarcoglucano), la DMCE2E (deficiencia de beta-sarcoglucano) y la DMCE2F (deficiencia de delta-sarcoglucano).⁸

DISTROFINOPATIAS

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), un padecimiento recesivo ligado al cromosoma X, es causado por mutaciones en el gen de la distrofina en el brazo corto del cromosoma X en la posición Xp21. El gen de la distrofina ocupa más de 2,000 kb de ADN. En el 65 a 70 por ciento de los casos la DMD es resultado de delecciones largas (varios kilobases) en el gen de la distrofina, con una falta consecuente de distrofina muscular. Las delecciones, que se detectan en el ADN extraído de linfocitos de sangre periférica, interrumpen el marco de lectura de las tripletas de codones de ARN mensajero (ARNm), lo que produce las formas severas de DMD. Las duplicaciones parciales del gen, detectadas por análisis de Southern blot, causan el seis por ciento de las mutaciones de la distrofina, y las mutaciones pequeñas (v.gr., mutaciones puntiformes y errores de división) que producen una proteína distrofina trucada, provocan hasta el 30 por ciento de los casos de DMD.⁵ También son frecuentes las mutaciones espontáneas.³⁻⁵ La ausencia de distrofina debilita e interrumpe la membrana de sarcolema, permitiendo la entrada de calcio, lo que ocasiona necrosis de la fibra muscular.

La DMD ocurre en uno de cada 3,000 varones nacidos. Los niños afectados inician sus síntomas después de que comienzan a caminar, por lo general entre los dos y tres años de edad. La marcha vacilante, la postura lordótica, la hipertrofia de las pantorrillas, las contracturas articulares y el caminar sobre los dedos de los pies son las primeras manifestaciones. Estas son seguidas de debilidad y atrofia muscular progresivas, lo que dificulta el levantarse del piso o una silla baja, subir escaleras y elevar los brazos. El retraso en el vaciamiento gástrico puede causar episodios súbitos de vómito y dolor abdominal.⁵ La enfermedad es lentamente progresiva. Para los 12 años de edad los niños afectados están confinados a

una silla de ruedas, y alrededor de los 25 fallecen por complicaciones de insuficiencia respiratoria. Aunque la DMD es un padecimiento del músculo esquelético, el músculo cardíaco se afecta con frecuencia y en las etapas tardías ocurren insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. También se presenta afección no progresiva del sistema nervioso central, que se manifiesta por irritabilidad, hiperactividad o disfunción cognoscitiva.

Los estudios de laboratorio de rutina de los pacientes con DMD muestran al inicio elevación de la creatina cinasa (CK) sérica hasta de 20,000 unidades, con una disminución constante al depletarse la masa muscular. La biopsia de músculo revela una miopatía destructiva severa, con gran cantidad de células T CD8⁺ y macrófagos (que invaden las fibras musculares), aumento en la cantidad de tejido conectivo y fibras musculares hipercontraídas.⁷ Para fines diagnósticos, la ausencia de distrofina (o menos del tres por ciento de la concentración normal) se demuestra por inmunocitoquímica usando anticuerpos antidistrofina en los cortes de la biopsia muscular y por inmunoblots preparados de las muestras de biopsia.

Tratamiento La presencia de inflamación endomisial ha provocado que se usen esteroides para tratar a la DMD. En un estudio controlado, el uso de esteroides causó mejoría temporal y leve.⁹ Sin embargo, su uso a largo plazo está restringido por los severos efectos colaterales, en especial obesidad, fracturas, osteoporosis, diabetes e hipertensión. El deflazacort, un esteroide con menos efectos mineralocorticoides, parece un poco más seguro. En una forma modificada de terapia génica, se inyectaron mioblastos humanos que contenían distrofina normal en músculos de pacientes con DMD, pero el procedimiento no cambió la función muscular de los receptores.¹⁰ Es posible que las futuras terapias génicas sean eficaces si se encuentran vectores apropiados para insertar en forma eficaz el gen en el músculo. Hasta entonces, el tratamiento es totalmente sintomático, con énfasis en proporcionar terapia respiratoria y física sistemática para el paciente y apoyo psicológico tanto para el paciente como para la familia. El consejo genético es muy importante.

Distrofia muscular de Becker

La distrofia muscular de Becker (DMB) y la DMD son padecimientos alélicos, pero la primera inicia en forma más tardía y progresa con más lentitud. La edad de inicio es muy variable. Los casos pueden detectarse tan pronto como a los tres años o tan tarde como a los 70 años de edad, con promedio de edad de 12 años.⁵ El espectro de la expresión fenotípica de la DMB es muy amplio. Las formas leves se manifiestan solo por calambres musculares, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria, elevación asintomática de los niveles de CK en suero, debilidad muscular leve o miopatía del cuádriceps.^{5,11} El dolor en la pantorrilla al ejercicio es un síntoma inicial frecuente, lo mismo que las hipertrofias de las pantorrillas. La mayoría de los pacientes pierden la capacidad de deambular a los 40 años (con rango de 10 a 70 años de edad). La edad de muerte también varía, de 23 a 89 años (en promedio 42 años). Los pacientes presentan debilidad muscular proximal y niveles de CK hasta de 20 veces lo normal. Los datos de la biopsia muscular son semejantes a los observados en los pacientes con DMD, pero no son tan severos. En los pacientes menores de ocho años de edad la presentación de la DMB suele ser

indistinguible de la DMD. Las manifestaciones cardíacas son comunes, su severidad no se relaciona con la miopatía y la cardiomiopatía puede ser severa.

Alrededor del 65 por ciento de los pacientes con DMB tienen deleciones dentro del marco de lectura del gen de la distrofina y la proteína producida suele estar truncada y ser solo semifuncional.^{5,11} Los casos de duplicación del gen de la distrofina han ocasionado una distrofina más larga y en forma de bastón. La inmunocitoquímica del músculo usando anticuerpos antidistrofina demuestra tinción atenuada del sarcolema (no ausencia, como en la DMD) y revela fragmentación de la membrana en el área inmunoteñida. Los inmunoblots detectan una cantidad disminuida de una distrofina menor o mayor de lo normal. No existe un tratamiento eficaz para la DMB.

Mujeres portadoras y distrofinopatía en mujeres

La historia cuidadosa y el examen clínico de las mujeres portadoras asintomáticas puede revelar debilidad muscular leve, calambres, hipertrofia aislada de las pantorrillas y fatiga, con elevación de los niveles de CK. La biopsia de músculo revela fibras negativas para distrofina. Cuando se amplifican los exones específicos de deleción dentro del gen de la distrofina en los heterocigotos por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, las detecciones se detectan como una reducción del 50 por ciento en la intensidad de la banda de ADN amplificado, comparado con la banda para exones nativos.⁵ Este método detecta alrededor del 98 por ciento de las deleciones. Sin embargo, el mosaicismo gonadal materno es responsable de otras mutaciones de DMD apenas detectadas en hasta el 20 por ciento de los casos de diagnóstico reciente de DMD; esto significa que las mutaciones se encuentran solo en los oocitos.¹¹ Las mujeres con estas mutaciones pueden producir varones afectados o mujeres portadoras, por lo que las mujeres e hijas de las madres de pacientes con DMD y DMB deben estudiarse en forma independiente para detectar a las portadoras.¹¹ La manifestación de la DMD en las mujeres heterocigotas ocurre cuando el cromosoma X paterno normal que porta el gen de la distrofina se inactiva en una gran proporción de células embrionarias (hipótesis de Lyon). La enfermedad en estas mujeres puede ser tan severa como en los hombres.

Cardiomiopatía dilatada ligada al X

La cardiomiopatía dilatada ligada al X (CDLX) se debe a la deficiencia de distrofina en el músculo cardíaco, pero no en el esquelético. Se presenta como un trastorno cardíaco progresivo, ocurriendo insuficiencia cardíaca congestiva en la segunda o tercera década de la vida. Los portadores femeninos con manifestaciones tienen una cardiomiopatía de inicio lento que ocurre alrededor de la quinta década de la vida. Se ha propuesto que la causa de la enfermedad es una deleción cerca del exón 1 del gen de la distrofina, que afecta la expresión o función de la misma en el músculo cardíaco.^{5,11}

Síntomas miopáticos leves, inespecíficos

Las distrofinopatías pueden presentarse como debilidad miopática inespecífica leve, aumento en la

concentración de CK, intolerancia al ejercicio, calambres musculares, hipertrofia aislada de las pantorrillas o debilidad aislada del cuádriceps.

SARCOGLICANOPATIAS EN LAS DISTROFIAS MUSCULARES DE LAS CINTURAS DE LAS EXTREMIDADES

Se demostró por primera vez deficiencia de alfa-sarcoglucano en una distrofia muscular autosómica recesiva severa de la infancia (DMARSI) en familias del norte de África.^{1,5,11} La presentación de la DMARSI es semejante a la forma severa de DMD pero afecta a varones y mujeres. En la DMARSI los tres componentes del complejo sarcoglucano están ausentes, pero el complejo distroglucano es normal, lo que sugiere una verdadera sarcoglucanopatía.^{1,12} Se han mapeado mutaciones en los genes para el alfa, beta, gama y delta-sarcoglucano en los cromosomas 17q12, 4, 13q12 y 5q33, respectivamente.^{8,12} Se han identificado mutaciones en los genes de sarcoglucanos en varias familias europeas y americanas con distrofias musculares de las cinturas de las extremidades (DMCE) autosómico recesivas que incluyen delecciones sin sentido, en contra sentido y de marco de lectura y que ocasionan fenotipos de DMCE de severidad clínica variable. Estas mutaciones causan un ensamble inapropiado de los sarcoglucanos con los otros complejos proteicos de distroglucanos, interrumpiendo el enlace entre el sarcolema y la matriz extracelular.

Los hombres y las mujeres presentan debilidad muscular proximal leve a severa (en especial en las piernas), elevación de la CK a alrededor de 3,000 unidades, cambios distróficos en el músculo y con frecuencia hipertrofia de pantorrillas. La edad de inicio es variable. La inmunocitoquímica y el análisis de inmunoblot de las muestras de biopsia muscular para la distrofina son normales, pero el sarcoglucano está ausente o muy deficiente. Ocurre deficiencia en las proteínas sarcoglucanos (fácilmente detectable usando anticuerpos contra alfa-sarcoglucano) en el 20 por ciento de los pacientes con DMCE que tienen distrofina normal. Se han reportado mutaciones en los genes respectivos en hasta el 60 por ciento de los pacientes.

MEROSINOPATIAS Y DISTROFIAS MUSCULARES CONGENITAS

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son un grupo heterogéneo de trastornos determinados genéticamente. Se caracterizan por cambios distróficos en el músculo, elevación leve a importante de la CK, grados variables de debilidad muscular, contracturas articulares que afectan los codos, caderas, rodillas y tobillos (conocidas como artrogrifosis cuando existen desde el nacimiento) y progresión que comienza al nacer o en la infancia temprana. Tres formas de DMC se asocian también con alteraciones estructurales del cerebro, malformaciones oculares y deterioro intelectual. Estas incluyen el tipo Fukuyama (observado en Japón), el síndrome de Walker-Warburg (distrofia muscular displasia cerebro-ocular) y la enfermedad músculo-ojo-cerebro del tipo finlandés.¹³ Sin embargo, en la forma clásica de DMC no existe malformación cerebral o retraso mental. La enfermedad puede ocurrir también en adultos jóvenes.

Más del 40 por ciento de los niños con la forma clásica de DMC tienen deficiencia de merosina en la

lámina basal del músculo esquelético.¹³ La enfermedad se asocia con leucoencefalopatía definida por IRM (sin signos evidentes de deterioro intelectual), hipotonía neonatal, niveles elevados de CK en suero, retraso en el desarrollo motor, neuropatía axonal y debilidad de los músculos respiratorios. La DMC atribuida a deficiencia de merosina se asocia con el cromosoma 6q22. En los pacientes con merosina negativa, el complejo DAG está alterado y en consecuencia se destruye la membrana muscular.

OTRAS DISTROFIAS

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) es un padecimiento recesivo ligado al cromosoma X que se ha mapeado en Xq28.¹⁴ Se han identificado mutaciones en esta región que han demostrado codificar una proteína llamada emerina, una proteína de la membrana nuclear.¹⁵ La DMED se presenta con afección muscular humeroperoneal (con consumo y debilidad prominente del bíceps, tríceps, tibial anterior y peroneos), y progresa en forma lenta con un patrón escapulopelviperoneo (con afección de los músculos pectoral y de la pelvis). La DMED se caracteriza por el desarrollo temprano de contracciones en los codos, flexores, tendón de Aquiles, cuello y columna, que puede ocurrir antes de que exista debilidad significativa y afección cardíaca, que se manifiesta por defectos en la conducción con bradicardia y prolongación del intervalo PR. La DMED comienza en las primeras dos décadas de la vida y su detección pronta con colocación de marcapaso puede prevenir la muerte súbita o los ataques de síncope. Las biopsias musculares revelan datos miopáticos inespecíficos. La CK puede estar ligeramente elevada. No existe un tratamiento específico, pero la terapia física puede retrasar el desarrollo de las contracturas. En la actualidad existen pruebas genéticas para identificar a los portadores, que pueden tener trastornos de la conducción cardíaca. Una prueba diagnóstica útil emplea emerina, y es posible demostrar la ausencia de esta proteína por medio de inmunocitoquímica y Western blot en muestras de biopsias musculares de los pacientes y sus familiares.

Distrofia muscular facioescapulohumeral y escapuloperonea

La enfermedad suele comenzar durante la segunda década de la vida y se presenta como debilidad de los músculos de la cara (en especial del orbicular de los ojos). Se conserva la función de los músculos extraoculares, maseteros y faríngeos.¹⁶ La debilidad temprana de los músculos escapulares produce una apariencia alada de las escápulas con apariencia de que los hombros se van hacia adelante. Existe siempre debilidad de los músculos tibiales anteriores, con pie caído. La debilidad progresa en forma lenta y existen largos periodos de estabilidad. La progresión ocurre en forma descendente: la afección de la cintura escapular es seguida de afección del bíceps, tríceps y músculos de la cintura pélvica.

La distrofia muscular facioescapulohumeral (DFEH) se asocia al cromosoma 4q. Es una enfermedad autosómico dominante con penetrancia completa. Sin embargo, en algunos miembros de la familia solo ocurre afección facial mínima. Los niveles de CK en suero están ligeramente elevados y el músculo cardíaco no se afecta. Los datos de la biopsia son variables. Una gran mayoría de los pacientes tiene

alteraciones en los capilares de la retina, desprendimiento de retina y deterioro de la audición.¹⁶

Distrofia muscular oculofaríngea

La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) es un padecimiento autosómico dominante poco frecuente que se manifiesta entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Se caracteriza por ptosis y disfagia, pudiendo ser ambas severas. Puede ocurrir debilidad leve de los músculos distales. La mutación responsable de la DMOF se asocia en forma estrecha al locus del gen de la cadena pesada de la miosina en el cromosoma 14q11.2.¹⁷

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica (DM) es la distrofia muscular del adulto más común. Tiene una incidencia de uno por 8,000 personas y una prevalencia de cinco por 100,000 habitantes.¹⁸ La miopatía tiene una distribución característica: (1) ptosis de los párpados con afección de los músculos extraoculares, (2) atrofia de los maseteros y músculos temporales, lo que ocasiona una configuración facial angosta típica, (3) atrofia del músculo esternocleidomastoideo conservación relativa de los músculos posteriores del cuello y de la cintura escapular (signo clínico que diferencia a la DM de la DFEH), (4) atrofia de grupos musculares distales, con ligera afección proximal en las fases tempranas de la enfermedad, y (5) afección de los músculos del paladar y faríngeos, que puede producir disartria y disfagia.

La miotonía, definida como una relajación lenta después de una contracción muscular normal, es un signo clínico importante. Para despertar la miotonía durante el examen clínico, el paciente da un apretón de manos firme y después se le pide que suelte con rapidez. Será evidente su incapacidad para hacerlo. La percusión de la eminencia tenar o del extensor de los dedos también muestra la relajación lenta característica de la miotonía. Las características sistémicas incluyen defectos de la conducción cardíaca, disfunción mental leve (con frecuencia con comportamiento y expresiones tontas o inapropiadas), atrofia testicular, calvice frontal, cataratas, afección del tubo digestivo (con retraso en el movimiento y vaciamiento), hipersomnia y menor respuesta a la hipoxia, que causa menor concentración y apatía. Los niños de las madres afectadas pueden tener menos movimientos fetales y síntomas tempranos de hipotonía severa, dificultad para alimentarse, debilidad facial bilateral e insuficiencia respiratoria (distrofia miotónica congénita). La DM debe distinguirse de la miotonía congénita, que tiene patrones de herencia dominantes y recesivos, se manifiesta por miotonía e hipertrofia muscular, pero no se asocia con debilidad muscular, atrofia o síntomas sistémicos.

El diagnóstico clínico de la DM se confirma por la EMG, que muestra descargas miotónicas. En los casos difíciles el examen con lámpara de hendidura puede mostrar la formación temprana de cataratas. La expresión clínica de la DM es variable y las personas afectadas pueden no ser diagnosticadas sino hasta que tienen hijos. La edad de inicio es cada vez más temprana en las generaciones sucesivas (anticipación). No es poco frecuente ver familias en las que la abuela solo tuvo cataratas tempranas, y la hija, que no sabía que estaba afectada, tuvo un hijo con distrofia miotónica congénita severa. La DM se

debe a mutaciones en la región 3' no traducida del gen de la proteína cinasa de miotonina en el cromosoma 19.^{19,20} En las personas con afección leve, una región de repetición polimórfica CTG (citosina, timina, guanina) en la proteína cinasa se expande de 50 a 80 veces. En las personas con afección severa pueden existir más de 2,000 repeticiones. El tamaño de la expansión de la CTG aumenta por generaciones, lo que explica la anticipación.^{19,20} La medición de la longitud de la expansión de la CTG es una prueba genética que puede usarse para confirmar la presencia de DM en familiares, para diagnóstico prenatal o para consejo genético eficaz de personas asintomáticas con riesgo de DM.

El tratamiento es sintomático. Son indispensables el apoyo emocional y la educación sobre las precauciones para evitar caídas y lesiones. Los medicamentos como la quinidina, la procainamida, la fenitoína y los beta bloqueadores pueden ayudar a la miotonía, pero no a la debilidad.

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (HM) ocurre durante la anestesia general. Se caracteriza por un incremento rápido del metabolismo aeróbico y anaeróbico, durante el que la temperatura corporal puede ser superior a 43 °C (109.4 °F). Además, las concentraciones de bióxido de carbono y lactato aumentan (la concentración de bióxido de carbono arterial [PaCO_2] puede ser superior a 100 mm Hg), y el pH de la sangre puede ser menor a 7. La HM se caracteriza por taquicardia, rigidez (causada por contractura muscular que puede progresar a rigidez o muerte), liberación excesiva de mioglobina del músculo y mioglobinuria, mayor permeabilidad muscular (con aumento en la concentración sérica de K^+ , Ca^{2+} y Na^+), y edema muscular.²¹ El trismus o espasmo muscular de los maseteros que ocurre en un paciente durante la inducción de la anestesia puede indicar HM.²¹ La HM debe distinguirse de (1) la rabdomiolisis sola asociada con la anestesia, (2) las reacciones tóxicas a medicamentos, (3) la porfiria, (4) la tormenta tiroidea precipitada por cirugía y anestesia, y (5) el síndrome neuroléptico maligno (SNM) precipitado por fármacos psicoactivos (v.gr., haloperidol y fenotiacinas) que bloquean las vías dopaminérgicas centrales.

Entre los desencadenantes de la HM se incluyen los anestésicos volátiles potentes, como halotano, enflurano, desflurano, ciclopropano, éter y succinilcolina.²¹ Aunque ocurre HM en algunos pacientes sin enfermedad muscular conocida, los pacientes en riesgo incluyen los que tienen alteraciones musculoesqueléticas congénitas múltiples, dislocación congénita de cadera aislada, o enfermedad nuclear, y algunos de los que tienen distrofia muscular de Duchenne o de Becker.

La HM se hereda en forma autosómica dominante; en muchos pedigrees el locus se encuentra en el cromosoma 19q13 en el sitio del receptor de rianodina (RyR).^{21,22} La HM parece estar precipitada por la incapacidad para controlar las concentraciones de calcio dentro de las fibras musculares por un retículo sarcoplásmico (RS) disfuncionante y mutaciones en el gen *RyR*. El RyR es el canal de liberación de calcio del RS y une la brecha que existe entre el RS y el túbulo transverso. Las mutaciones en el receptor afectan la comunicación entre el RS y el túbulo transverso de modo que ocurre liberación acelerada del calcio desde el RS cuando tiene lugar la despolarización del túbulo transverso.

La prueba in vitro de contracción con cafeína-halotano, que se realiza en biopsia de músculo, se emplea para investigar la posibilidad de HM en los pacientes.²³ La sensibilidad y especificidad de esta prueba puede ser tan alta como 97 y 80 por ciento, respectivamente.^{21,23}

El dantroleno es el tratamiento eficaz para la HM. Este fármaco disminuye la liberación de calcio del RS sin alterar la recaptura de calcio. El uso de dantroleno ha disminuido la mortalidad de esta condición a siete por ciento.²¹ El episodio agudo de la HM se trata en forma sintomática. Debe administrarse dantroleno intravenoso (2 a 10 mg/kg cada cinco minutos) al inicio del episodio, cuando aún existe una perfusión muscular adecuada. Para los pacientes que se sabe son susceptibles a la HM puede administrarse dantroleno en dosis de 2 mg/kg 10 a 15 minutos antes de la anestesia. La mejor manera de evitar la HM en personas susceptibles es empleando agentes anestésicos seguros (v.gr., óxido nítrico y tiopental) y relajantes musculares no despolarizantes.

Miopatías metabólicas

PRINCIPIOS GENERALES DE LOS REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA DEL MÚSCULO

En el reposo la energía muscular deriva principalmente de la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL). Durante el ejercicio aeróbico de gran intensidad el glucógeno es la principal fuente de combustible para la fosforilación oxidativa. Sin embargo, las reservas de glucógeno muscular se depletan después de 90 minutos de ejercicio,²⁴ y si éste se prolonga, aumenta la utilización de ácidos grasos libres y glucosa sanguínea. Debido a que la disponibilidad de AAG del tejido adiposo es casi ilimitada, una persona sana normal puede realizar ejercicio moderado por muchas horas. En los pacientes con miopatías metabólicas los síntomas se vuelven evidentes durante las actividades que requieren mayor demanda metabólica, como el ejercicio. Las miopatías metabólicas son causadas por defectos en la ruptura del glucógeno o la utilización de AGL. Las glucogenosis se deben a defectos en el metabolismo y utilización del glucógeno o de la glucosa por el músculo. Se clasifican según la secuencia del defecto enzimático a lo largo de la vía glucogenolítica o glucolítica [ver figura 2]. En esta sección solo se analizarán los trastornos más comunes.

Figura 2
Esquema del metabolismo del glucógeno, glucólisis y ácidos grasos.

GLUCOGENOSIS

Deficiencia de fosforilasa muscular

La deficiencia de fosforilasa muscular (también conocida como enfermedad de McArdle) es el prototipo de las glucogenosis: la ruptura del glucógeno está inhibida, lo que causa reducción de piruvato y menor cantidad de energía. Este padecimiento autosómico recesivo se presenta como intolerancia al ejercicio y mioglobinuria en pacientes mayores de 15 años. Si los pacientes descansan un poco después de presentar las mialgias y rigidez inducidas por el ejercicio, pueden reanudar su actividad con mejor resistencia (fenómeno de segundo aire), debido a mayor movilización y utilización de los AGL y la glucosa. En etapas más tardías puede desarrollarse debilidad muscular permanente. La concentración de CK en reposo suele estar aumentada. La prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo no muestra aumento del lactato venoso. En la biopsia muscular se encuentra ausencia de fosforilasa, presencia de vacuolas de subsarcolemma y mayor acúmulo de glucógeno. El defecto es causado por mutaciones en la isoforma muscular de la fosforilasa en el cromosoma 11q13. No existe tratamiento disponible pero el entrenamiento con ejercicio aeróbico y una dieta alta en proteínas pueden ser útiles.

Deficiencia de fosfofructocinasa

La fosfofructocinasa (FFC) es una enzima con tres subunidades estructurales genéticamente diferentes: M, expresada en el músculo, eritrocitos, corazón y cerebro, L, expresada en el hígado y los eritrocitos, y P, que se expresa en las plaquetas. La deficiencia de FFC es un padecimiento autosómico recesivo. Las mutaciones en la subunidad M, localizada en el cromosoma 1, causan síntomas miopáticos y hemólisis crónica, además de aumento en la concentración de bilirrubina sérica y en la cuenta de leucocitos. Debido a que la deficiencia de FFC es un defecto glucolítico, las consecuencias funcionales de la deficiencia de FFC son semejantes a las observadas en la enfermedad de McArdle.²⁴ Debe sospecharse deficiencia de FFC en los pacientes con intolerancia al ejercicio, náusea y mioglobinuria. Se desarrolla debilidad muscular permanente en etapas tardías de la vida. La historia de hemólisis leve, compensada y crónica, una cuenta alta de reticulocitos, el aumento en la bilirrubina y la hiperuricemia, también indican deficiencia de FFC, en especial en ciertos grupos étnicos, como los japoneses y los judíos Ashkenazi.

DEFICIENCIA DE MALTASA ÁCIDA

La deficiencia de maltasa ácida (DMA) es una enfermedad por almacenamiento de glucógeno autosómica recesiva causada por deficiencia de la alfa-glucosidasa, una enzima codificada en un gen localizado en el cromosoma 17q23.²⁵ Las mutaciones o deleciones pequeñas que causan una ruptura anormal afectan la expresión de la alfa-glucosidasa. Existen tres formas clínicas de DMA: infantil, de la infancia y del adulto. La forma infantil (enfermedad de Pompe) se presenta dentro de los primeros meses de vida como hipotonía, debilidad y crecimiento del corazón, lengua e hígado, ocurriendo cambios respiratorios y cardiovasculares que causan la muerte antes de los dos años. La forma de la infancia se manifiesta por miopatía, con retraso de las habilidades motoras, debilidad muscular proximal, afección de los músculos respiratorios y crecimiento de las pantorrillas.²⁵ La enfermedad causa la muerte para la segunda década de la vida.

La forma adulta de la DMA se presenta en personas mayores de 20 años como debilidad muscular proximal que recuerda a la polimiositis o a la distrofia de las cinturas de las extremidades. La debilidad de los músculos respiratorios puede ser el síntoma de presentación en una tercera parte de los adultos con DMA. El acúmulo de glucógeno ocurre principalmente en el músculo. Sin embargo, la enzima es deficiente en el músculo, hígado, corazón y fibroblastos cultivados. El paciente tiene elevación de la CK sérica, la EMG muestra descargas miotónicas prominentes (sin miotonía clínica), en especial en los músculos paraespinales, y la biopsia muscular muestra múltiples vacuolas con alta concentración de glucógeno que reaccionan en forma intensa con la fosfatasa ácida, lo que indica mayor actividad lisosomal. Debido a que la utilización de glucógeno y glucosa no se alteran, la DMA causa debilidad estable, pero no intolerancia al ejercicio o mioglobinuria. La fibra muscular sufre un proceso autofágico por alteraciones en los lisosomas.²⁵ El diagnóstico se confirma por ensayo bioquímico del nivel enzimático en el músculo, cultivo de fibroblastos, linfocitos u orina. En algunas familias es posible realizar análisis de genética molecular. No existe un tratamiento específico.

MIOPATIAS POR ALMACENAMIENTO DE LIPIDOS Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS QUE AFECTAN AL MUSCULO

Los lípidos como fuente de energía para el músculo

Durante el ejercicio rápido y extenuante la energía para el músculo es aportada por vía anaeróbica por la glucosa derivada de la degradación del glucógeno. Poco después de que comience el ejercicio aumenta la circulación, el aporte de glucosa, AGL y oxígeno hacia el músculo. Durante el ejercicio sostenido los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) son la principal fuente de energía, derivan de los alimentos o, durante el ayuno, del tejido adiposo. Los AGCL requieren ser transportados primero hacia la mitocondria. La transferencia de AGCL a través de la membrana mitocondrial interna requiere de L-carnitina y dos enzimas, las carnitina palmitoiltransferasas (CPT I y CPT II), que se localizan en las membranas mitocondriales externa e interna, respectivamente. Dentro de la mitocondria la β -oxidación se facilita primero por las deshidrogenasas de acil coenzima A (acil-CoA) y después por la transferencia de electrones a través de flavoproteínas hacia las proteínas de la cadena respiratoria.^{26,27} Las miopatías por almacenamiento de lípidos son causadas por menor oxidación de los ácidos grasos por las mitocondrias, que se debe a defectos en (1) la carnitina y la CPT, que alteran el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial, (2) las enzimas asociadas con la β -oxidación y (3) las proteínas de la cadena respiratoria y las flavoproteínas que transfieren electrones.^{26,27}

Deficiencia de carnitina primaria y secundaria

La carnitina deriva principalmente de la dieta, pero el 25 por ciento se sintetiza en el hígado a partir de lisina y metionina.²⁶ La carnitina es crucial para la oxidación de los AGCL. La consecuencia de la deficiencia de carnitina es la disfunción del hígado, corazón y tejidos musculares, que son muy dependientes de la oxidación de AGCL. La deficiencia primaria de carnitina (DPC) es causada por ausencia de receptores de carnitina de alta afinidad funcionales, lo que trae como consecuencia un

transporte deficiente de la carnitina a través de las membranas celulares. Se considera que los defectos en el transporte de lípidos a la mitocondria asociados con DPC causan un desplazamiento hacia la vía glucolítica. Esto causa acúmulo de acil-CoA en la mitocondria, que esterifica a la carnitina libre para formar acilcarnitinas. Estas acil-CoA, son fácilmente liberadas de la mitocondria y excretadas en la orina.^{26,28}

Los pacientes con DPC sufren cardiomiopatía progresiva, episodios de hipoglucemia hipocetósica (por disfunción hepática) y debilidad miopática proximal. Los lípidos se acumulan y forman gotas pequeñas.

Sin embargo, las causas más comunes de deficiencia de carnitina son secundarias y se deben a (1) β -oxidación defectuosa, que se asocia con acidurias orgánicas, (2) disfunción mitocondrial y defectos en las proteínas de la cadena respiratoria, (3) enfermedad renal, como el síndrome de Fanconi, la cistinosis nefropática o la hemodiálisis crónica, y (4) tratamiento con fármacos, en especial zidovudina (AZT) y valproato.^{26,28}

Los suplementos con carnitina producen resultados variables.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa

En los lactantes la deficiencia de CPT I se manifiesta como síndrome de Reye, con encefalopatía hepática, hipoglucemia hipocetótica e hiperamonemia. En los adultos, el síndrome de deficiencia de carnitina suele causar deficiencia de CPT II. El gen para la CPT II se localiza en el cromosoma 11p11-p13, y se han descrito mutaciones sin sentido.²⁷ La deficiencia de CPT II representan la causa más común de mioglobinuria en adultos jóvenes. Los pacientes presentan ataques de rigidez muscular, calambres, mialgias y mioglobinuria horas después de realizar ejercicio prolongado o constante, en especial después del ayuno o cuando la energía del músculo depende de la utilización de los AGCL y no de la utilización de glucógeno o glucosa. Los pacientes con deficiencia de CPT-II no tienen menor tolerancia al ejercicio, fenómeno de segundo aire o signos de alarma como mialgias que eviten que continúen haciendo ejercicio. Entre los ataques la fuerza muscular y la CK sérica son normales. El diagnóstico se establece midiendo la actividad de la CPT II en el músculo.

No es claro el motivo por el que la deficiencia de CPT causa ataques intermitentes de mioglobinuria y por qué no se acumulan lípidos en el músculo. No existe tratamiento para evitar los ataques mioglobinúricos. Sin embargo, se recomiendan una dieta alta en carbohidratos, baja en lípidos, comidas frecuentes e ingesta extra de carbohidratos antes y durante el ejercicio sostenido.

Miopatías mitocondriales y encefalopatías

Estas enfermedades constituyen un grupo diverso de trastornos que afectan no solo al músculo y al sistema nervioso, sino también otros órganos. La principal función de la mitocondria es generar energía para la célula al producir trifosfato de adenosina (ATP) por medio de la fosforilación oxidativa (FO). La

FO se basa en cinco complejos enzimáticos, que incluyen coenzimas y transición de componentes metálicos (hierro, cobre), localizados en la membrana mitocondrial interna. Estos complejos (designados como I, II, III, IV [citocromo oxidasa] y V) colectan y transfieren en forma secuencial electrones derivados del catabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos, al O₂. El acoplamiento de la oxidación y fosforilación por un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna permite la fosforilación del difosfato de adenosina (ADP) para producir ATP.

La mitocondria contiene su propio ADN extracromosómico (ADN mt), que es diferente al ADN nuclear. Es una molécula circular de doble cadena que codifica 24 ARN estructurales, 2 ARN ribosomales (ARNr), 22 ARN de transferencia (ARNt) y 13 ARNm. Los ARNm codifican varios polipéptidos de la cadena respiratoria. El resto de las subunidades de la FO y otras proteínas mitocondriales son codificadas por genes nucleares. La organización del ADNmt es muy compacta, no tiene intrones. Por lo tanto, las mutaciones aleatorias en el ADNmt suelen afectar una secuencia que codifica, con un padecimiento resultante. Además, el ADNmt es susceptible de sufrir daño por radicales del oxígeno por su proximidad a la producción de estos radicales por la FO y porque sus mecanismos de reparación son mínimos.^{29,30} Todo el ADNmt de cada persona es heredado de la madre (herencia no mendeliana) porque el espermatozoide contribuye solo con su ADN nuclear que pasa al cigoto durante la fertilización. En ocasiones pueden ocurrir trastornos de la FO por mutaciones en algunos genes de la FO codificados en el núcleo, y estas enfermedades siguen un patrón de herencia mendeliano.

Las biopsias musculares de los pacientes con defectos de la FO son anormales y revelan fibras rojas rasgadas en la tinción tricrómica o fibras azules rastadas en la tinción con succinato deshidrogenasa. Esto es resultado del acúmulo de mitocondrias en la periferia de las fibras musculares. Al microscopio electrónico la mitocondria tiene inclusiones paracristalinas o crestas anormales.³⁰ Al estudiar el ADNmt se detectan mutaciones, deleciones o depleciones específicas.

DELECIONES ESPORADICAS DEL ADNmt: SINDROME DE KEARNS-SAYRE Y OFTALMOPLÉGIA EXTERNA PROGRESIVA CRÓNICA

El síndrome de Kearns-Sayre (SKS) se presenta en pacientes menores de 20 años y se caracteriza por oftalmoplegia, ptosis, retinitis pigmentosa y debilidad miopática. Son comunes la estatura corta, los defectos en la conducción cardíaca, los niveles elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, los síndromes cerebelosos, la hipoacusia sensorineural y los niveles elevados de lactato en suero. La biopsia muscular revela fibras rojas rasgadas. Cuando la enfermedad comienza en personas mayores de 20 años y la oftalmoplegia domina el fenotipo, se clasifica como oftalmoplegia externa progresiva crónica (OEPC).³¹ El SKS y la OEPC más limitada se caracterizan por una sola deleción larga del ADNmt de entre nueve y 50 pares de bases. Con más frecuencia la deleción ocurre en forma esporádica y rara vez se hereda por vía materna. La FO es defectuosa y las actividades de los complejos I y IV se reducen. Las variantes de OEPC, caracterizadas por deleciones múltiples del ADNmt en los genes de la FO codificados por el ADN nuclear pueden transmitirse en forma autosómica dominante o recesiva.

Síndrome MELAS

La presencia de encefalomiopatía mitocondrial (crisis convulsivas focales o generalizadas y migrañas recurrentes), acidosis láctica y episodios semejantes a eventos cerebrovasculares se combinan para formar el síndrome MELAS (por las siglas en inglés, n. del t.). La biopsia muscular de los pacientes afectados revela fibras rojas rasgadas. Los pacientes pueden tener también hipoacusia, estatura corta, cardiomiopatía, diabetes o degeneración pigmentaria de la retina que recuerda al SKS o a la OEPC. Hasta el 80 por ciento de los enfermos tienen mutaciones puntiformes del ADNmt en el gen ARNt leucina.³² Estas mutaciones son heteroplásmicas, lo mismo que las otras mutaciones del ADNmt, y pueden coexistir el ADNmt normal y mutado en la misma célula. Normalmente una célula contiene entre dos y 10 moléculas de ADNmt, lo que permite que una mutación que de otra forma sería letal (i.e., deterioro letal de la FO) persista en organismos viables.

Síndrome MERRF El síndrome MERRF (por las siglas en inglés, n. del t.) consiste en epilepsia mioclónica y miopatía con fibras rojas rasgadas. Además, son comunes la ataxia, demencia, sordera, debilidad, atrofia muscular y alteraciones cardíacas, aunque su expresión es variable y depende del grado de heteroplasmia. Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con MERRF tienen una mutación en el gen ARNt lisina.³³

Neuropatía óptica hereditaria de Leber Una enfermedad de adultos jóvenes cada vez más reconocida (con mayor prevalencia en hombres que en mujeres), la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), se manifiesta por pérdida de la visión indolor, subaguda y bilateral. Se han observado varias mutaciones en el ADNmt. Algunos pacientes con NOHL y diferentes mutaciones pueden tener otros trastornos asociados, como encefalopatía, sordera, ataxia, mielopatía o distonía.³⁴

Trastornos de los canales de iones, parálisis periódica familiar y miotonías no distróficas

PRINCIPIOS GENERALES DE EXCITABILIDAD DE LA MEMBRANA

Después de la excitación de la unión neuromuscular, los potenciales de acción se propagan de acuerdo a flujos de iones a través de la membrana sarcolema, que dependen de la apertura (activación) y cierre (inactivación) de los canales iónicos apropiados. En las células musculares y nerviosas la apertura del canal de voltaje de Na^+ causa un rápido incremento en la permeabilidad del Na^+ y despolarización de la membrana. Para que la membrana inicie el siguiente potencial de acción los canales de Na^+ deben cerrarse. Los canales de voltaje de K^+ se abren y salen iones K^+ fuera de la célula, creando un voltaje hiperpolarizado a través de la membrana celular. Los canales de Cl^- contribuyen a la repolarización al estabilizar el potencial de membrana.

Las alteraciones en la excitabilidad de la membrana pueden ocasionar miotonía y parálisis periódica.³⁵

La miotonía, como un síntoma de las miotonías no distróficas, ocurre en la miotonía congénita, una enfermedad autosómica dominante o recesiva que se manifiesta por hipertrofia muscular sin ataques paralíticos. La miotonía se presenta como rigidez no dolorosa después de un periodo de inactividad, que mejora después del movimiento continuo (fenómeno de calentamiento). Es causada por mutaciones en las proteínas del canal de cloro.³⁶ Cuando se desarrolla miotonía después de la exposición al frío y empeora con el ejercicio (miotonia paradójica) o se asocia con ataques de debilidad, el padecimiento se conoce como paramiotonía congénita (PC). La PC es causada por mutaciones en el canal de Na^+ .

Los otros trastornos de la excitabilidad de la membrana son la hipocalcemia y la parálisis periódica hipercalcémica. Los ataques paralíticos se asocian con hipercalcemia (que puede coexistir con PC), debida a mutaciones en los canales del Na^+ , o con hipocalcemia, causada por mutaciones en el gen para el receptor de dihidropiridina, que funciona como un canal de voltaje de calcio.^{35,36}

Trastornos de los canales de sodio

Los trastornos de los canales de sodio incluyen la parálisis periódica hipercalcémica (PPhiperK), la paramiotonía congénita y la miotonía de los canales de sodio. Se han asociado con el gen *SCN4A*, que codifica la isoforma adulta del canal de Na^+ , en el cromosoma 17q13.1-13.^{37,38} La PPhiperK y la PC son trastornos alélicos del mismo gen. La miotonía de los canales de sodio, llamada antes miotonia congénita con respuesta a acetazolamida o miotonía fluctuans, también se asocia al mismo locus. Se presenta como miotonía con fenómeno de calentamiento y sin debilidad después del enfriamiento. Después de la ingestión de K^+ la miotonía aumenta.³⁹ Se han identificado varias mutaciones sin sentido en pacientes con este trastorno.

La PPhiperK y la PC son enfermedades autosómicas dominantes. Se caracterizan por ataques de debilidad que comienzan en la infancia o niñez temprana. Los episodios son precipitados por el reposo después del ejercicio, estrés, administración de K^+ y ciertos alimentos. El frío puede inducir miotonía paradójica en algunos pacientes. Los que tienen PC pueden tener también ataques episódicos que no se asocian con PPhiperK.³⁵ Puede ocurrir debilidad entre los ataques, que se presenta después de varios años como una miopatía. Algunos pacientes con PPhiperK pueden tener arritmias cardíacas con prolongación del QT o ectopia ventricular y características dismórficas. La frecuencia de los ataques e incluso la debilidad entre los mismos responde a los inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida y la diclorfenamida.³⁵

Trastornos de los canales del calcio

Los trastornos de los canales del calcio se manifiestan como parálisis periódica hipocalcémica (PPhipoK), una enfermedad autosómica dominante localizada en el cromosoma 1q31-q32 cerca del gen que codifica al receptor de dihidropiridina muscular.^{36,40} La PPhipoK se manifiesta por parálisis episódica que comienza en la primera o segunda década de la vida, por lo general durante el sueño. Esta es precipitada por el consumo de carbohidratos, el reposo después del ejercicio y la excitación. Durante los ataques la

concentración de K^+ en suero disminuye y ocurre retención urinaria de Na^+ y agua. Entre los ataques muchos pacientes desarrollan una miopatía permanente y lentamente progresiva. La enfermedad debe distinguirse de todas las causas de hipocalcemia secundaria que causan debilidad, incluyendo uso de diuréticos, enfermedad renal, hiperaldosteronismo, intoxicación por orozuz, abuso de laxantes y enfermedades gastrointestinales perdedoras de potasio.³⁵ En la hipercalemia secundaria no ocurren ataques paralíticos a menos que la concentración de K^+ sea menor de 3 mEq (casi siempre menos de 2.5 mEq). Por el contrario, los ataques en la PPhipoK ocurren incluso con concentraciones de K^+ cercanas a lo normal. La PPhipoK puede asociarse con tirotoxicosis, en especial en descendientes de asiáticos. En este caso la PPhipoK responde al uso de propranolol o a la normalización de la función tiroidea. Aunque la PPhipoK se hereda con patrón dominante, una tercera parte de los pacientes puede tener una enfermedad esporádica. Puede requerirse para el diagnóstico la prueba de provocación con infusión de insulina y glucosa con monitoreo cardíaco y respiratorio. La frecuencia de los ataques y la debilidad entre los mismos responde al uso de acetazolamida y diclorfenamida.⁴¹

Trastornos de los canales del cloro

Los trastornos de los canales del cloro incluyen la miotonía congénita autosómico dominante (enfermedad de Thomsen), que ocurre en la quinta década de la vida y se asocia con hipertrofia muscular y miotonía congénita autosómico recesiva (enfermedad de Becker), que se presenta en niños menores de tres años. La miotonía mejora con el ejercicio. Los pacientes con estos trastornos no tienen parálisis periódica o debilidad, aunque en la forma de Becker puede existir debilidad temporal, que mejora con el ejercicio. Son datos característicos la miotonía por percusión y la miotonía generalizada, referida por el paciente como rigidez. Ambos padecimientos se han relacionado con mutaciones diferentes en el gen del canal del cloro en el cromosoma 7q35.³⁶

Neuromiotonía autoinmune adquirida

La mioquimia, o músculo que se retuerce durante el reposo, la menor relajación muscular con rigidez en reposo, los calambres dolorosos y el aumento en la sudoración caracterizan a esta enfermedad adquirida. Es causada por hiperactividad de las terminales periféricas de los nervios motores y correctamente debe denominarse neuromiotonía porque la actividad continua de la fibra muscular es abolida por curare y no por bloqueo del nervio proximal. La neuromiotonía ocurre en forma esporádica, pero han ocurrido casos familiares que con frecuencia se asocian con neuropatía. También se han observado asociaciones con miastenia gravis y timoma. Un anticuerpo dirigido contra los canales de K^+ sensibles a o-dendrotoxina puede ser el responsable de la enfermedad.⁴² El tratamiento es sintomático (fenitoína, carbamacepina y mexiletina) pero en casos resistentes puede requerirse inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.

Miopatías tóxicas inducidas por drogas

Aunque las miopatías inducidas por drogas no son raras, son difíciles de identificar en la práctica clínica. El médico debe sospechar una miopatía tóxica en un paciente que no tenía una enfermedad muscular previa, cuya miopatía se desarrolla en forma aguda o subaguda (en ocasiones lentamente) con debilidad y dolor muscular, que presenta mioglobinuria después de la administración del posible agente miotóxico, o que mejora al suspender el medicamento tóxico [*ver tabla 1*].⁴³ Los agentes miotóxicos pueden causar miopatía al afectar en forma directa a los organelos musculares, como la mitocondria, induciendo una reacción inmunológica, o al inducir efectos sistémicos secundarios como alteraciones de los electrolitos, privación nutricional (v.gr., el agente compite con vitaminas) y malabsorción. Varios medicamentos pueden ser miotóxicos tanto solos como al combinarlos con otros [*ver tabla 1*], y el clínico debe estar alerta respecto al potencial miotóxico de los medicamentos más recientes.

Tabla 1 Agentes inductores de miopatía

<i>Medicamentos y vitaminas</i> • Anfetaminas • Acido-épsilon aminocaproico • Cloroquina • Colchicina • Ciclosporina • Metina • Filauridina • Agentes hipocolesterolémicos 20, 25-Diazacolesterol • Derivados del ácido fibrico • Bezafibrato • Biclofibrato • Clofibrato • Etofibrato • Fenofibrato • Gemfibrozil • Inhibidores de la 3 hidroxi-3metilglutaril coenzima A • Lovastatina • Pravastatina • Simvastatina • Acido nicotínico (niacina)	• Isotretinoína • Labetalol • D-Penicilamina • Pancuronio • Procainamida • Esteroides - Prednisona - Dexametasona • Vincristina • Vitamina E • Zidovudina (AZT) <i>Drogas</i> • Cocaína • Etanol • Heroína • Fenciclidina (PCP) <i>Inyecciones intramusculares</i> • Meperidina • Pentazocina <i>Otros</i> • Diuréticos • Laxantes • Orozuz

MIOPATIA POR ZIDOVUDINA Y TOXICIDAD DE OTROS ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS

Las características clínicas de la miopatía por zidovudina incluyen debilidad muscular proximal, mialgias (sobre todo en los muslos y pantorrillas), fatiga, cambios miopáticos en la EMG y elevación de los niveles de CK en suero, que aumenta más con el ejercicio.⁴⁴ La pérdida de peso y la elevación en la concentración de lactato en suero pueden anteceder al inicio de miopatía por zidovudina. La zidovudina puede causar síntomas miopáticos después de un año de su administración. En un seguimiento de 20 pacientes con miopatía por zidovudina, cuatro a seis semanas después de suspender el medicamento las mialgias se resolvieron, mejoró o se normalizó la fuerza y la actividad espontánea en la EMG disminuyó o

desapareció.⁴⁵

Las características histológicas típicas de la miopatía por zidovudina incluyen fibras rojas rasgadas, sugestivas de alteraciones mitocondriales, y muchas fibras negativas para detección de oxidasa de citocromo c. La zidovudina, un terminador de la cadena de ADN, inhibe a la gama-polimerasa presente en la matriz mitocondrial, con terminación de la síntesis de ADNmt, por lo que se presenta depleción hasta del 78 por ciento del ADNmt muscular.⁴⁶ La zidovudina es el único análogo de nucleósidos miotóxico usado en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La dideoxicitosina, la dideoxinosina y la lamivudina causan neuropatía axonal dolorosa, pero no miopatía. Aunque los inhibidores de la proteasa de uso reciente no se han asociado con miotoxicidad, se requiere una observación cuidadosa para determinar si ésta ocurre después de su uso prolongado.

MIOPATIA POR AGENTES REDUCTORES DEL COLESTEROL

Varios agentes reductores del colesterol [*ver tabla 1*] causan una miopatía casi siempre reversible que se caracteriza por debilidad proximal, mialgias, elevación de la concentración de CK en suero y cambios miopáticos en la EMG. Debido a que el colesterol es el principal esteroide constituyente de las membranas musculares, la reducción del reservorio normal de colesterol disponible para la síntesis de membrana puede aumentar la fluidez de la membrana, causando un sarcolema inestable, descargas miotónicas y, en casos avanzados, rabdomiolisis. El EMG presenta potenciales de fibrilación y complejos miotónicos o descargas repetitivas.^{43,44} Puede ocurrir recuperación gradual después de suspender el agente agresor.

Aunque son comunes el aumento temporal en la concentración sérica de CK y las mialgias después del tratamiento con lovastatin, el medicamento se ha asociado con síntomas miopáticos clínicos en menos del cinco por ciento de los pacientes tratados. El uso de medicamentos combinados aumenta el riesgo de miopatía. La coadministración de ciclosporina y lovastatin en pacientes con trasplantes de corazón o riñón e hiperlipidemia parece aumentar la incidencia de miopatía con rabdomiolisis.⁴⁴

MIOPATIA POR ESTEROIDES Y AGENTES BLOQUEADORES (MIOPATIA DE LA ENFERMEDAD GRAVE)

Los pacientes con parálisis prolongada inducida por agentes bloqueadores no despolarizantes como el pancuronio pueden manifestar una miopatía aguda después de suspender la ventilación mecánica. La mayoría de estos pacientes recibieron dosis altas de esteroides por un estado asmático u otro padecimiento grave por el que se indujo parálisis artificial para asegurar una higiene pulmonar adecuada.⁴⁷ Aunque la combinación de esteroides y agentes bloqueadores se ha implicado en forma consistente en el desarrollo de miopatía de la enfermedad grave, en ocasiones la exposición a uno de estos agentes puede ser mínima.⁴⁴ El cuadro clínico se caracteriza por debilidad severa y generalizada de las extremidades, incapacidad para retirar el ventilador mecánico, atrofia muscular, elevación normal o moderada de la concentración de CK en suero y cambios miopáticos en la EMG. Por lo general la debilidad mejora en forma lenta.⁴⁸ La miopatía por agentes bloqueadores-esteroides suele coexistir con una neuropatía axonal, constituyen la neuromiopatía de la enfermedad grave.⁴⁸ El diagnóstico

diferencial debe incluir los defectos de transmisión neuromuscular, el síndrome de Guillain-Barré, la miopatía inflamatoria o necrosante aguda y la parálisis periódica.⁴⁴ La biopsia muscular muestra alteraciones morfológicas francas, con pérdida de los filamentos gruesos, lo que se caracteriza por áreas centrales vacías sin signos de necrosis, inflamación o fagocitosis. Con la tinción de la trifosfatasa de adenosina (ATPasa) se observan áreas de palidez central en muchas fibras. La microscopía electrónica revela pérdida selectiva y extensa de los miofilamentos gruesos, con conservación de los miofilamentos delgados y las líneas Z. Es necesario tener precaución al usar dosis altas de esteroides en pacientes que reciben agentes paralizantes por periodos prolongados.

INTOXICACION POR VITAMINA E

Se ha reportado una miopatía necrosante con debilidad muscular proximal y elevación del nivel de CK en suero en pacientes automedicados con dosis altas de vitamina E.⁴⁹

MIOPATIA POR CLOROQUINA

El antimalárico cloroquina es empleado con frecuencia por los reumatólogos para el tratamiento de varias enfermedades difusas del tejido conectivo. Puede ocasionar degeneración macular y corneal, neuropatía periférica y miopatía. La miopatía se observa con la administración prolongada de dosis altas (500 mg diarios). Esta tiene características morfológicas interesantes que recuerdan a las que ocurren en la deficiencia de maltasa ácida: múltiples vacuolas con material positivo a fosfatasa ácida, cuerpos mieloides dentro de las vacuolas y lisosomas grandes con aumento en la actividad enzimática.

MIOPATIA POR COLCHICINA

La colchicina interfiere con el crecimiento de los microtúbulos, afectando la mitosis. Después de su uso prolongado, causa una miopatía vacuolar y una neuropatía axonal, con frecuencia en pacientes entre los 50 y 70 años de edad y que tienen gota e insuficiencia renal leve crónica.⁵⁰ Los síntomas incluyen debilidad proximal, elevación de la concentración de CK, afección neurosensorial distal y arreflexia. Los síntomas se resuelven cuatro a seis semanas después de suspender el medicamento.

ESTEROIDES

Los pacientes con hiperadrenocorticismismo (i.e., síndrome de Cushing) pueden desarrollar debilidad. Pueden ocurrir cambios semejantes durante la administración crónica de prednisona (casi siempre en dosis mayores de 20 mg al día) o dexametasona. La debilidad miopática inducida por esteroides es leve, respeta los músculos flexores del cuello,⁴⁴ y puede agravar la debilidad causada por el trastorno inmune o la neoplasia para la que se administró el esteroide. La disminución de la dosis del medicamento revierte la miopatía. La concentración sérica de CK es normal y la EMG no proporciona información específica.

MIOPATIA ALCOHOLICA

Los alcohólicos desarrollan principalmente una neuropatía axonal periférica y en ocasiones miopatía aguda o crónica. Precedida por edema muscular y dolor, la miopatía aguda se presenta como rabdomiolisis y mioglobinuria y es dolorosa.⁴³ Puede recurrir si el paciente continúa bebiendo. La miopatía aguda en los alcohólicos puede relacionarse también con hipocalemia (< 2.5 mEq). Esta miopatía no es dolorosa, se asocia con edema muscular y es rápidamente reversible. La debilidad muscular proximal en alcohólicos crónicos suele ser multifactorial y no necesariamente un proceso miopático; por ejemplo, puede deberse a desnutrición, inactividad o enfermedad neurogénica.⁴³ Desde el punto de vista histológico, es común la atrofia de las fibras tipo II. Algunos bebedores crónicos pueden sufrir elevación asintomática de la concentración de CK (hasta 20 veces el normal) que se agrava por la actividad física.

MIOPATIA INFLAMATORIA INDUCIDA POR DROGAS

Los pacientes con enfermedad de Wilson, artritis reumatoide o esclerodermia pueden desarrollar polimiositis o miastenia gravis durante el tratamiento con D-penicilamina. La enfermedad responde a la suspensión del medicamento o la administración de esteroides.

En reportes aislados y no confirmados se ha asociado el uso de procainamida, propiltiouracilo y cimetidina con un padecimiento semejante a polimiositis. Los autores no han observado ningún caso.

El L-triptofano contaminado fue responsable de un brote de un síndrome caracterizado por fascitis eosinofílica, miositis, engrosamiento de la piel, neuropatía axonal y otras manifestaciones sistémicas. Un proceso autoinmune contra los fibroblastos en la matriz extracelular desencadenado por el contaminante fue implicado como causa del síndrome, al que se denominó síndrome de mialgia-eosinofilia.⁵¹ La enfermedad ha dejado varios pacientes con engrosamiento residual de la piel, mialgia y fatiga.

El interferón alfa (IFN-alfa), usado cada vez más para algunas neoplasias y hepatitis, causa fatiga severa, artralgias y en ocasiones mialgia. Se desconoce el mecanismo exacto de la fatiga muscular y las mialgias. Es bien conocida la toxicidad al SNC que causan las dosis altas de IFN-alfa.

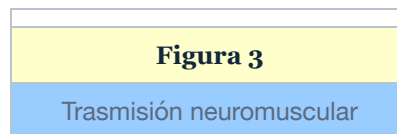
La citocina interleucina-2, usada para el carcinoma de células renales, puede exacerbar la polimiositis o dermatomiositis previas.

Trastornos de la transmisión neuromuscular

UNION Y TRASMISION NEUROMUSCULAR NORMAL

Las principales áreas de la unión neuromuscular son (1) la región presináptica, que activa zonas que contienen dos filas paralelas de canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) y vesículas sinápticas que contienen acetilcolina (AC), (2) el espacio sináptico y (3) la región posináptica, que consiste en

pliegues de unión que contienen receptores de acetilcolina (RAC) [ver figura 3]. Desde el punto de vista funcional, la transmisión neuromuscular depende de la liberación de AC de las terminales de los nervios motores, la interacción de la AC con los RAC y la despolarización resultante de la fibra muscular. En un estado de reposo, existe liberación aleatoria de AC desde una vesícula en particular. La AC se une al RAC y abre un canal catiónico selectivo, que permite que entre Na^+ a la región de la placa terminal. Esto crea un potencial de despolarización denominado potencial miniatura de placa terminal (PMPT).⁵² A continuación la AC se disocia del RAC y es rápidamente hidrolizada por la acetilcolinesterasa (ACE). Cuando la ACE es inhibida, como ocurre durante el tratamiento con medicamentos anticolinesterasa como la piridostigmina, más moléculas de AC se unen a RAC y abren múltiples canales iónicos.



Cuando el potencial de acción alcanza la porción terminal del nervio se abren los CCDV y fluyen iones de Ca^{2+} hacia la terminal nerviosa. El ingreso de Ca^{2+} ocasiona la fusión y exocitosis de las vesículas sinápticas y la liberación de moléculas de AC (cada vesícula contiene de 6,000 a 10,000 moléculas de AC) que difunden y se diseminan en los pliegues de unión. La liberación simultánea de AC por la fusión de 50 a 300 vesículas causa un potencial de placa terminal (PPT). Si el PPT excede cierto umbral, un potencial de acción muscular (PAM) origina la contracción del músculo. En condiciones normales las interacciones entre la AC liberada y el RAC son más que suficientes para producir PPT capaces de desencadenar un PAM. La diferencia entre la amplitud del PPT actual y la amplitud requerida para desencadenar un PAM se denomina margen de seguridad.

Existen tres padecimientos principales que afectan la transmisión neuromuscular: la miastenia gravis (MG), el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL) y varios síndromes miasténicos congénitos.

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es el prototipo de las enfermedades autoinmunes. Satisface todos los criterios inmunológicos:⁵²⁵⁴ se conoce el antígeno, el RAC, pueden detectarse anticuerpos específicos contra éste y medirse en el suero de los pacientes afectados, la enfermedad puede transmitirse a animales de experimentación a través de la IgG patogénica de los pacientes, la inmunoglobulina se une al RAC, causando destrucción dependiente del complemento, y la eliminación de los anticuerpos ocasiona mejoría clínica.

En la MG los anticuerpos dirigidos contra el RAC disminuyen el número de receptores disponibles. En consecuencia, la AC liberada no puede fijarse en forma suficiente a los RAC, por lo que el PPT es pequeño e insuficiente para desencadenar un PAM y la transmisión neuromuscular falla. Cuando ocurre falla de la transmisión neuromuscular en muchas uniones neuromusculares, el músculo no puede activarse del todo,

y esto causa fatiga y debilidad. Durante la estimulación nerviosa repetida en personas sanas la cantidad de AC liberada disminuye después de los primeros impulsos, pero la transmisión neuromuscular se conserva porque el margen de seguridad es suficiente. En los pacientes con MG el PPT es de sí pequeño. Durante la estimulación nerviosa repetida el PPT disminuye más porque la menor cantidad de AC liberada en los estímulos posteriores no es suficiente para activar un número adecuado de RAC, con lo que se decrementa más el PAM. Los estudios de estimulación nerviosa repetida se usan como diagnóstico al demostrar la menor transmisión neuromuscular en los pacientes con MG.

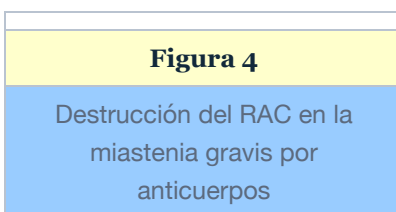
Epidemiología

La prevalencia de la MG es de alrededor de cuatro a seis casos por 100,000 habitantes. La incidencia anual varía, pero se reconocen dos picos, uno se asocia con mujeres en la segunda o tercera décadas de la vida y el otro con varones de más de 60 años. La enfermedad ocurre 50 por ciento más en mujeres que en hombres. La edad promedio de inicio es de 28 años en las mujeres y 42 en los varones. Debido a que la MG afecta al RAC nicotínico en la unión neuromuscular, solo se altera el sistema motor.

Puede desarrollarse también MG clásica en niños, que responde bien a timectomía o anticolinesterasas. La MG puede relacionarse con timoma en hasta el 15 por ciento de los adultos, o puede presentarse después de extirpar el timoma.⁵²⁻⁵⁴ Además, hasta el cinco por ciento de los pacientes con MG tienen otros padecimientos autoinmunes sistémicos, el 15 por ciento presenta otros autoanticuerpos, el 20 por ciento tiene enfermedad tiroidea y hasta el cinco por ciento puede tener historia familiar de otra enfermedad autoinmune. El embarazo tiene un efecto variable, pero en la mayoría de los pacientes la debilidad aumenta en el periodo posparto. Alrededor del 12 por ciento de los niños que nacen de madres con MG desarrollan MG neonatal temporal como resultado de la transferencia placentaria de anticuerpos anti-RAC circulantes. Estos niños desarrollan debilidad, trastornos para alimentarse, problemas respiratorios, llanto débil y debilidad facial en las primeras horas después de nacidos. La condición dura hasta tres semanas, coincidiendo con la vida media de la IgG.

Inmunopatogenia de la MG

Autoanticuerpos La MG es mediada por autoanticuerpos patógenos que se unen al RAC y causan pérdida funcional de los receptores y destrucción focal de los pliegues de unión posináptica, interfiriendo con la despolarización de la membrana posináptica [ver figura 4].



Entre el 10 y 20 por ciento de los pacientes con MG, en especial los que tienen formas leves, de la infancia o localizadas (v.gr., oculares), no tienen anticuerpos detectables. La mayoría de estos pacientes tienen una MG autoinmune clásica, pero los anticuerpos son de baja afinidad o están dirigidos contra epítopes que no están presentes en los extractos solubles del RAC que se usan en los ensayos estándar. Si el ensayo de unión a RAC es negativo, debe realizarse un inmunoensayo que usa anticuerpos para detectar al RAC presente en las células musculares en el cultivo de tejido.

Otros anticuerpos asociados con la MG incluyen los anticuerpos contra células estriacionales. Estos se encuentran en hasta el 80 por ciento de los pacientes con timoma y MG, 25 por ciento de los enfermos con timoma sin MG, 30 por ciento de los adultos con MG (55 por ciento cuando la MG comienza después de los 60 años), 6 por ciento de los pacientes con SMEL, 3 por ciento de los enfermos con cáncer pulmonar y con frecuencia en pacientes con enfermedad hepática autoinmune.⁵⁵ Son frecuentes los anticuerpos contra microsomas tiroideos y tiroglobulina en los pacientes con MG ocular y con SMEL sin cáncer.

Inmunorregulación El RAC es un antígeno dependiente de células T. En la MG las células T CD4⁺ están sensibilizadas y responden a la estimulación con RAC con péptidos inmunodominantes sintéticos del RAC.^{56,57} Debido a que los linfocitos de las personas sanas también responden a estos péptidos, aunque en menor grado, las células T específicas contra RAC son parte del repertorio inmune normal. Esto sugiere que la MG es una enfermedad causada por alteración en la inmunorregulación. Se ha postulado que antígenos microbianos (v.gr., *Escherichia coli* y *Klebsiella*) o virus herpes simple, inducen la MG porque estas bacterias y virus comparten una secuencia homóloga con péptidos de la subunidad alfa del RAC.

Alrededor del 75 por ciento de los pacientes con MG tienen alteraciones tímicas, sea hiperplasia con formación de centros germinales o timoma (en el 15 por ciento de todos los pacientes con MG). La extirpación del timo causa mejoría clínica o remisión. Las evidencias adicionales que implican un papel para el timo en la MG se basan en diversos aspectos: (1) el timo de las personas afectadas contiene una mayor población de células B que pueden secretar anticuerpos contra el RAC que el timo de una persona normal sana, (2) el timo de una persona afectada posee células mieloides que contienen RAC cercanos a las células dendríticas interdigitantes, y (3) el número de células sensibilizadas contra el RAC es mayor en el timo de una persona afectada que en el de una persona normal sana.^{52,53}

En la MG la ruptura de la autotolerancia puede comenzar en el timo. Los RAC en las células mieloides pueden ser detectadas por las células dendríticas del timo que presentan el antígeno a las células T CD4⁺, las que a su vez estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos contra el RAC. Estos anticuerpos reconocen y reaccionan con los RAC en el músculo esquelético.

La MG se asocia con frecuencia con otros padecimientos autoinmunes, incluyendo enfermedades difusas del tejido conectivo, polimiositis, pénfigo, enfermedades tiroideas autoinmunes y enfermedad injerto contra huésped. El uso de la D-penicilamina ha inducido MG clásica, que mejora al suspender el

fármaco.

Manifestaciones clínicas

La MG se manifiesta por debilidad muscular y fatiga. Es característica la debilidad para elevar los párpados y mover los músculos extraoculares, lo que causa ptosis asimétrica y diplopia. Los extensores del cuello suelen ser débiles y la cabeza cae. La debilidad de los músculos facial y bulbar puede ocasionar una mueca cuando el paciente intenta sonreír, lenguaje nasal, disártrico, disfónico y de bajo volumen, y disfagia, que puede ocasionar reflujo y ahogamiento. La debilidad de los músculos proximales y la fatiga producen dificultad para caminar, subir escaleras, peinarse y cargar objetos. Puede haber debilidad significativa de los músculos respiratorios. Los síntomas fluctúan y son menores por la mañana. La fatiga empeora hacia el final del día o con la actividad repetida. Si se le pide a un paciente que abduzca los brazos, se observa que los baja en forma gradual. Si se le pide que hable en forma continua, la voz se volverá ronca, nasal, lenta y al final inaudible. La sensación y la función cognoscitiva son normales. Los reflejos tendinosos, en especial los de los músculos no atróficos, suelen estar exaltados o ser normales. Los dedos de los pies ven hacia abajo. Los síntomas empeoran durante o antes del periodo menstrual y durante las infecciones virales o bacterianas.

Diagnóstico

Además de demostrar la fatiga y debilidad a la exploración, el diagnóstico clínico puede confirmarse por medio de la prueba de edrofonio o neostigmina. Estos medicamentos inhiben a la ACE, lo que permite a la AC interactuar en forma repetida con los RAC restantes, con mejoría consecuente de la fuerza. Los estudios de estimulación nerviosa repetida demuestran una reducción rápida (mayor del 12 por ciento) en la amplitud del PAM. La EMG de una fibra demuestra mayor irritabilidad o bloqueo en más del 90 por ciento de los pacientes. Debe realizarse una IRM del tórax en busca de hiperplasia tímica o timoma. La MG debe distinguirse de otras enfermedades o trastornos inducidos por fármacos que presentan cuadros clínicos parecidos, como el botulismo, la intoxicación por organofosforados, la reacción tóxica por D-penicilamina, la miopatía mitocondrial, la lesión compresiva de los nervios craneales, el SMEA y los síndromes miasténicos congénitos.

El diagnóstico serológico de MG se realiza detectando anticuerpos contra el RAC con un ensayo de radioinmunoprecipitación. Estos anticuerpos están presentes en hasta el 90 por ciento de los pacientes con MG generalizada y hasta 70 por ciento de los que tienen MG ocular. Se encuentran también en el 30 por ciento de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune, 10 por ciento de enfermos con anemia perniciosa y hasta el 13 por ciento de los que tienen SMEL.⁵⁵ En general, los títulos de anticuerpos contra RAC no correlacionan con la severidad clínica.

Tratamiento

El término gravis en la actualidad no es correcto porque la MG responde bastante bien a los tratamientos

disponibles. Aunque la secuencia de aplicación de las diversas modalidades terapéuticas puede diferir entre los médicos, la elección inicial en los casos leves suele ser un medicamento anticolinesterasa cada cuatro horas mientras el paciente está despierto. En la mayoría de las instituciones se realiza timectomía por vía transesternal después de la pubertad y hasta los 60 años de edad.

La prednisona es el tratamiento inmunoterapéutico de elección. Suelen administrarse 60 a 80 mg al día en una dosis única por la mañana durante un periodo inicial de tres a cuatro semanas. Después se reduce la dosis en forma gradual y en días alternos durante un periodo de ocho semanas a razón de 10 mg por semana (más rápido si se observan efectos adversos severos) hasta que se alcance la dosis más baja posible que controle la enfermedad. Algunos médicos prefieren iniciar con la dosis más baja de prednisona (i.e., 40 mg/día) y aumentarla en forma gradual para evitar un empeoramiento temporal que se ha observado en algunas ocasiones. La plasmaféresis o la Ig intravenosa suele reservarse para las crisis y los casos severos, y antes de la timectomía. La ciclosporina o azatioprina pueden usarse como tratamiento de segunda elección. Por ejemplo, la azatioprina es un inmunosupresor eficaz que se administra por vía oral en dosis de hasta 3 mg/kg.

SINDROME MIASTENICO DE EATON-LAMBERT

En el SMEL los anticuerpos específicos contra los CCDV causan modulación antigénica y depleción de los CCDV. Esto restringe el ingreso de Ca^{2+} en la terminal del nervio motor y reduce la liberación de AC durante el impulso nervioso. La cantidad de AC generada puede originar solo un PPT pequeño, que no es capaz de desencadenar un PAM; esto ocasiona falla en la transmisión neuromuscular y debilidad muscular. Una observación importante en el SMEL es la asociación frecuente con cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), que también expresa CCDV.⁵⁴

El SMEL ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres. Alrededor del 70 por ciento de los hombres con SMEL tienen CPCP, comparado con el 20 por ciento de las mujeres. El SMEL puede preceder a la detección de neoplasias hasta por tres años. Las neoplasias son raras en las personas menores de 40 años.

La enfermedad se presenta como debilidad muscular proximal, aumento en la fatiga y síntomas oculares temporales de ptosis o diplopia. Es frecuente la sintomatología autonómica, con boca y ojos secos, impotencia sexual, constipación y reflejos pupilares anormales. Es común la hiporreflexia. Un signo típico es el aumento en la fuerza muscular y los reflejos pocos segundos después de un esfuerzo máximo sostenido. El diagnóstico se confirma por los estudios de estimulación nerviosa repetitiva que demuestran un aumento dramático en la amplitud del PAM hasta la estimulación tetánica. La EMG de una sola fibra muestra mayor irritabilidad y bloqueo, que mejora al aumentar la frecuencia de estimulación. Usando péptidos radiomarcados de toxinas de víbora de cascabel, pueden demostrarse anticuerpos contra los canales de calcio tipo P o tipo Q en hasta el 95 por ciento de los pacientes con SMEL.⁵⁴ Se observan anticuerpos contra los canales tipo N en hasta el 75 por ciento de los pacientes con SMEL, en especial los que tienen cáncer pulmonar.⁵⁸ La búsqueda de CPCP, en especial en los varones

mayores de 40 años, debe ser parte indispensable del proceso diagnóstico.

La región presináptica de las placas terminales motoras en los pacientes con SMEL muestra depleción marcada de las partículas de la zona activa que representan los CCDV. Los CCDV en el SMEL no se localizan en filas paralelas, sino que se agregan como resultado de su interacción con los anticuerpos IgG específicos. La IgG del paciente [la fracción F(ab $\bar{O}$)₂], al inyectarse a ratones, transmite los cambios electrofisiológicos y morfológicos asociados con la enfermedad. El complemento no participa en el proceso. El CPCP expresa CCDV del tipo N, L o P. Se cree que las células tumorales desencadenan autoanticuerpos contra determinantes de la superficie, que reaccionan en forma cruzada con epítopes similares en las regiones presinápticas de las uniones neuromusculares.

En el SMEL asociado con CPCP, el foco primario consiste en tratar el tumor porque los síntomas del SMEL mejoran al remitir el cáncer. El medicamento de elección para el SMEL es la 3,4-diaminopiridina. Este medicamento prolonga la duración del potencial de acción presináptico al bloquear las corrientes externas de K⁺. Esto permite una mayor entrada de Ca²⁺ hacia la terminal nerviosa, con mayor liberación de AC. El fármaco alivia la fatiga y la debilidad en los pacientes con SMEL y es bien tolerado en dosis de 40 a 60 mg al día. En ocasiones se agrega piridostigmina, y la prednisona ayuda mucho. La azatioprina, la plasmaféresis y la Ig intravenosa constituyen otros recursos terapéuticos que se administran como agentes ahorradores de esteroides o para mejorar la fuerza de los pacientes que no responden bien a la 3,4-diaminopiridina y la prednisona.

SINDROMES MIASTENICOS CONGENITOS

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo heterogéneo de síndromes que causan falla de la transmisión neuromuscular que no es de tipo autoinmune sino resultado de defectos genéticos en varias moléculas, enzimas o canales en la unión neuromuscular.

Se sospecha un síndrome miasténico congénito cuando un niño, infante o, en ocasiones, adulto joven, presenta ptosis fluctuante, fatiga, mayor debilidad durante el ejercicio constante (todos síntomas comunes de los defectos de transmisión neuromuscular), retraso en el desarrollo motor, ausencia de MG autoinmune y una historia familiar positiva.

Reconocimientos

Figuras 1, 3 y 4 Tom Moore

Figura 2 Dana-Burns-Pizer

Bibliografía

1. Campbell KP: Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 80:675, 1995
2. Matsumura K, Tome FMS, Collin H, et al: Deficiencies of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 359:320, 1992 [PMID 1406935]
3. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51:919, 1987 [PMID 3319190]
4. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ: Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in mouse and affected individuals. *Cell* 50:509, 1987 [PMID 3607877]
5. Engel AG, Yamamoto M, Fischbeck KH: Dystrophinopathies. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1133
6. Matsumura K, Nonaka I, Tome FMS, et al: Mild deficiency of dystrophin-associated proteins in Becker muscular dystrophy patients having in-frame deletions in the rod domain of dystrophin. *Am J Hum Genet* 53:409, 1993 [PMID 8328458]
7. Sunada Y, Campbell KP: Dystrophin glycoprotein complex: molecular organization and critical role in skeletal muscle. *Curr Opin Neurol* 8:379, 1995 [PMID 8542044]
8. Duggan DJ, Gorospe R, Fanin M, et al: Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 336:618, 1997 [PMID 9032047]
9. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al: Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 320:1592, 1989 [PMID 2657428]

10. Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, et al: Myoblast transfer in Duchenne dystrophy. *Ann Neurol* 34:8, 1993 [PMID 8517684]
11. Mendell JR, Sahenk Z, Prior TW: The childhood muscular dystrophies: diseases sharing a common pathogenesis of membrane instability. *J Child Neurol* 10:150, 1995 [PMID 7782608]
12. Campbell KP: Adhalin gene mutations and autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 38:353, 1995
13. Arahata K, Ishii H, Hayashi YK: Congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 8:385, 1995
14. Grimm T, Janka M: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1188
15. Manilal S, Nguyen TM, Sewry CA, et al: The Emery-Dreifuss muscular dystrophy protein, emerin, is a nuclear membrane protein. *Hum Mol Genet* 6:810, 1996
16. Munsat TL: Facioscapulohumeral disease and the scapuloperoneal syndrome. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1220
17. Tome FMS, Fardeau M: Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1233
18. Harper PS, Rudel R: Myotonic dystrophy. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1192
19. Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, et al: Anticipation in myotonic dystrophy: complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology* 42:1877, 1992 [PMID 1407566]
20. Tsilfidis C, MacKenzie AK, Mettler G, et al: Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet* 1:192, 1992 [PMID 1303233]

21. Gronert GA: Malignant hyperthermia. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1661
22. MacLennan DH, Phillips MS: Malignant hyperthermia. Science 256:789, 1993
23. MacKenzie AK, Allen G, Lahey D, et al: A comparison of the caffeine halothane muscle contracture test with the molecular genetic diagnosis of malignant hyperthermia. Anesthesiology 75:4, 1991
24. Martin A, Haller RG, Barohn R: Metabolic myopathies. Curr Opin Rheumatol 6:552, 1994 [PMID 7865373]
25. Engel AG, Hirschhorn R: Acid maltase deficiency. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1553
26. Di Donato S: Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscle: carnitine deficiency syndromes, defects in the catabolic pathway, and Chanarin disease. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1587
27. Zierz S: Carnitine palmitoyltransferase deficiency. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1577
28. Dalakas MC, Leon-Monzon ME, Bernardini I, et al: The zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage. Ann Neurol 35:482, 1994 [PMID 8154877]
29. Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995
30. Wallace DC: Diseases of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 61:1175, 1992
31. Holt IJ, Harding AK, Morgan-Hughes JA: Deletions of mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 331:717, 1988 [PMID 2830540]

32. Moraes CT, Ricci E, Bonilla E, et al: The mitochondrial tRNA(Leu [UUR])mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): genetic, biochemical, and morphological correlations in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 50:934, 1992 [PMID 1315123]
33. Wallace DC, Zheng X, Lott MT, et al: Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 55:601, 1988 [PMID 3180221]
34. Holt IJ, Miller DH, Harding AK, et al: Genetic heterogeneity and mitochondrial DNA heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 26:739, 1989 [PMID 2575667]
35. Lehmann-Horn F, Engel AG, Ricker K, et al: The periodic paralyses and para myotonia congenita. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1303
36. George AL: Molecular genetics of ion channel disease. *Kidney Int* 48:118, 1995
37. Ebers GC, George AL, Barchi RL, et al: Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. *Ann Neurol* 30:810, 1991 [PMID 1686388]
38. Ptacek U, Gouw L, Kwiecinski H, et al: Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 33:300, 1993
39. Ricker K, Moxley RT, Heine R, et al: Myotonia fluctuans. *Arch Neurol* 51:1095, 1994 [PMID 7980103]
40. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, et al: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:863, 1994 [PMID 8004673]
41. Dalakas MC, Engel WK: Treatment of "permanent" muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 6:182, 1983 [PMID 6855804]

42. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al: Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). *Lancet* 2:75, 1991
43. Victor M, Sieb JP: Myopathies due to drugs, toxins, and nutritional deficiency. *Myology*. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1697
44. Dalakas MC: Inflammatory and toxic myopathies: *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5:645, 1992
45. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, et al: Zidovudine myopathy: a distinctive order associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 29:606, 1991 [PMID 1892364]
46. Lewis W, Dalakas MC: Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1:417, 1995 [PMID 7585087]
47. Danon MJ, Carpenter S: Myopathy with thick filament loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 14:1131, 1991 [PMID 1684024]
48. Hirano M, Ott B, Raps E, et al: Acute quadriplegic myopathy: a complication of steroids, nondepolarizing blocking agents or both. *Neurology* 42:2082, 1992 [PMID 1436516]
49. Neville HE, Ringel SP, Guggenheim MA, et al: Ultrastructural and histochemical abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic vitamin E deficiency. *Neurology* 33:483, 1983 [PMID 6188077]
50. Kuncel RW: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 316:1562, 1987
51. Illa I, Dinsmore S, Dalakas MC: Immune-mediated mechanisms and immune activation of fibroblasts in the pathogenesis of eosinophilic myalgia syndrome induced by L-tryptophan. *Hum Pathol* 24:702, 1993 [PMID 8100551]
52. Drachman DB. Myasthenia gravis (review). *N Engl J Med* 330:1797, 1994

53. Engel AG: Acquired autoimmune myasthenia gravis. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1769
54. Vincent V, Newsom-Davis J: Immunology of the motor nerve terminal. Immunology of Neuromuscular Disease. Hohlfeld R , Ed. Kluwer Academic Publishers, Lancaster, England, 1994, p 147
55. Lennon VA: Serological diagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Handbook of Myasthenia Gravis. Lisak R, Ed. Marcel Dekker, New York, 1994, p 149
56. Engel AG: Acquired autoimmune myasthenia gravis. Myology. Engel AG, Franzini-Armstrong C, Eds. McGraw-Hill, New York, 1994, p 1769
57. Drachman DB: Myasthenia gravis. N Engl J Med 330:1797, 1994
58. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al: Calcium-channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 332:1467, 1995

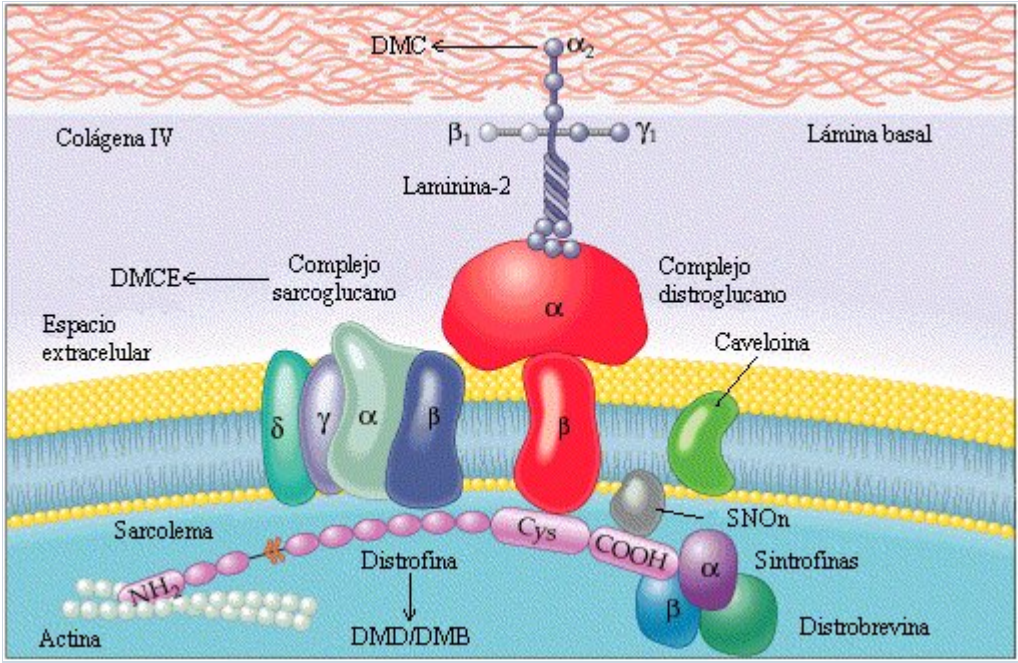


Figura 1 Complejo distroglucano en el sarcolema. Concepción actual de la organización molecular del complejo distroglucano en el sarcolema extraunión. La deficiencia o ausencia de varias proteínas causa las distrofias musculares. Las mutaciones en el gen de la distrofina producen la distrofia muscular de Duchenne (DMD) o la distrofia muscular de Becker (DMB); las mutaciones en los genes para el complejo sarcoglucano producen varios subtipos de distrofias musculares de las cinturas de las extremidades (DMCE), y las mutaciones en el gen para la alfa 2 -laminina (merosina) producen la distrofia muscular congénita (DMC). Otras proteínas en la región del complejo distrofina-glucoproteína incluyen a la caveolina, la sintetasa de óxido nítrico neuronal (SNO_n), la distrobrevina, las sintrofina y la actina. La colágena IV es un componente de la lámina basal. (COOH- terminal carboxilo, Cys- dominio rico en cisteína, NH 2 - terminal amino).

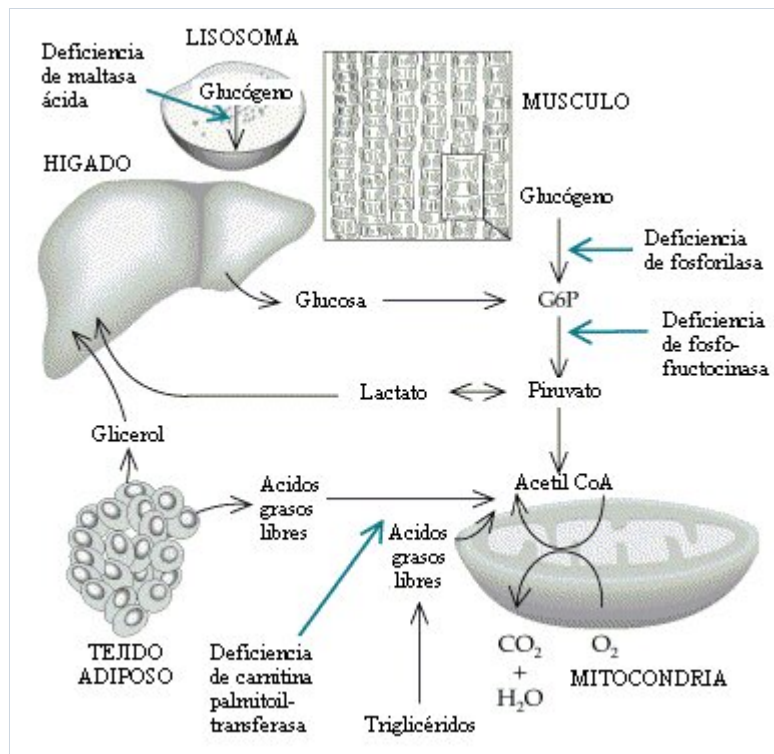


Figura 2 Esquema del metabolismo del glucógeno, glucólisis y ácidos grasos. Algunas de las miopatías más comunes son las que resultan de deficiencias en las enzimas maltasa ácida, fosforilasa muscular, fosfofructocinasa y carnitina palmitoiltransferasa.

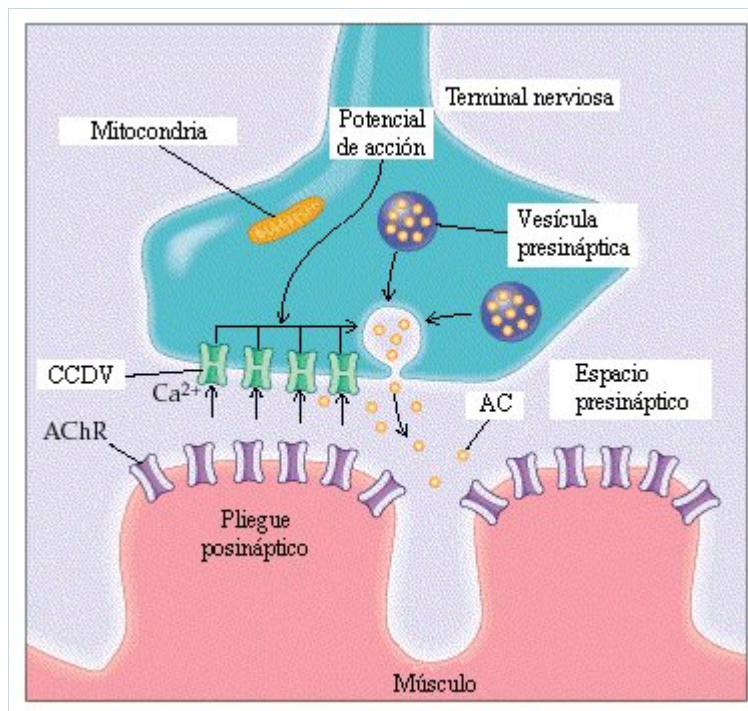


Figura 3 Trasmisión neuromuscular La transmisión del extremo terminal en la unión neuromuscular tiene lugar en sitios localizados (zonas activas). La región presináptica contiene los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) y vesículas sinápticas que contienen 6,000 a 8,000 moléculas del neurotransmisor acetilcolina (AC). Cuando el potencial de acción alcanza el nervio terminal, los CCDV se abren y fluye Ca^{2+} hacia el nervio terminal. La entrada de Ca^{2+} desencadena la fusión y exocitosis de las vesículas sinápticas. La AC es liberada hacia el espacio sináptico y se une al receptor de acetilcolina (RAC) localizado en la región de la placa terminal de la membrana muscular (pliegues posinápticos). La activación del RAC por la AC causa que los iones fluyan por el RAC a través de la membrana, iniciando la respuesta eléctrica del músculo denominada potencial de placa terminal (PPT). El PPT se disemina de la región de la placa terminal a la membrana muscular circundante e inicia la respuesta impulsiva del músculo que al final origina la contracción muscular.

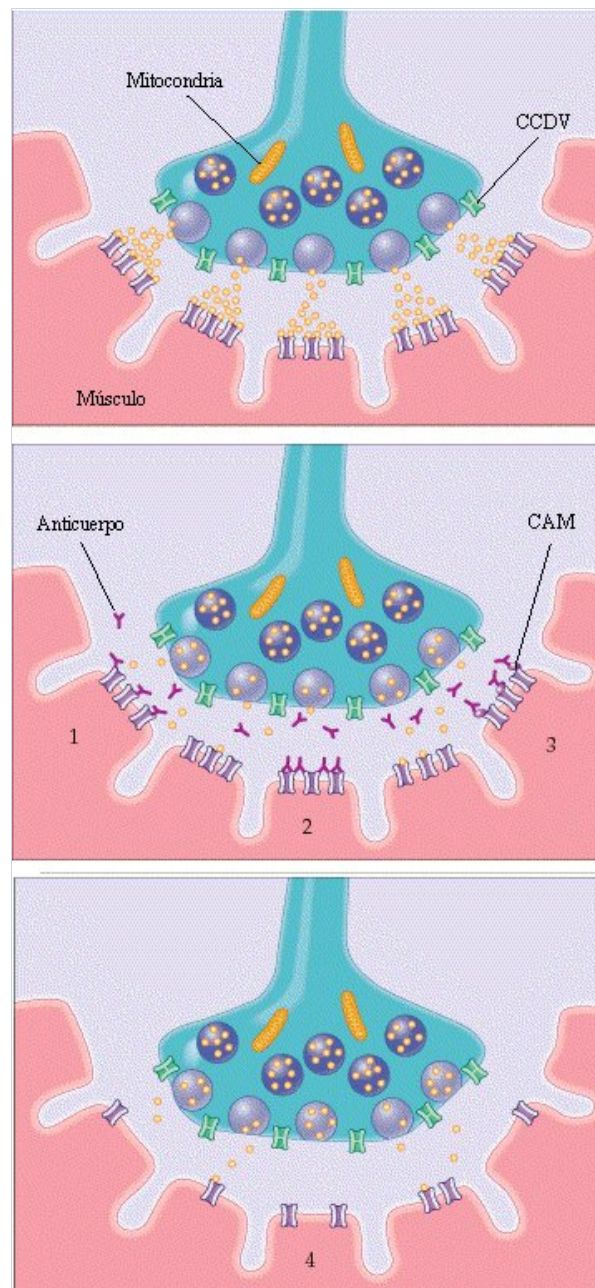


Figura 4 Destrucción del RAC en la miastenia gravis por anticuerpos. Los autoanticuerpos contra el RAC son patógenos y alteran la transmisión neuromuscular (1) al boquear los RAC disponibles, evitando así la unión de la AC al RAC (el significado funcional de este efecto se considera mínimo), (2) al reaccionar con los RAC, acelerando así su internalización y degradación proteolítica por el mecanismo de modulación antiénica, y al fijar complemento, un proceso que causa (3) depósito del complejo de ataque de membrana (CAM) lítico en los RAC, lo que provoca (4) lisis progresiva de la membrana y desprendimiento de los pliegues posinápticos hacia el espacio sináptico. Estos procesos causan simplificación de la membrana posináptica y pérdida de los RAC.

IV TRASTORNOS CEREBROVASCULARES

DR. FRANK M. YATSU

DR. JAMES C. GROTTA

DR. CARLOS VILLAR-CORDOVA

La enfermedad cerebrovascular es un problema de salud muy importante en todos los países industrializados. Ocupa la tercera causa de muerte e incapacidad entre adultos, después de la enfermedad coronaria y el cáncer. Aunque la incidencia de eventos cerebrovasculares es de la décima parte de la del infarto del miocardio, sus costos anuales directos e indirectos en los Estados Unidos son mayores de \$30 billones de dólares. Además de los costos financieros, el costo de la pérdida de independencia y autoestima son incalculables. En la última década han existido importantes adelantos en la prevención y tratamiento eficaz de los eventos cerebrovasculares.

Evento cerebrovascular es un término genérico que se refiere al inicio agudo (súbito o instantáneo) o subagudo (en minutos a algunas horas) de deficiencias neurológicas atribuibles a oclusión o ruptura de un vaso sanguíneo cerebral. La mayoría de las deficiencias neurológicas de origen cerebrovascular son lateralizadas o focales, y reflejan daño en áreas específicas del cerebro, causando síntomas como hemiparesia y afasia. El término evento cerebrovascular no indica la patología vascular subyacente, esto requiere de un diagnóstico diferencial cuidadoso.

Ocurren alrededor de 500,000 eventos cerebrovasculares cada año en los Estados Unidos, lo que hace a este padecimiento la causa neurológica más importante de ingresos hospitalarios. Casi la tercera parte de estos eventos son mortales. Otra tercera parte de los pacientes requieren atención prolongada, y el resto son capaces de regresar a su hogar, con frecuencia con su mismo nivel funcional, y muchos con capacidad para continuar su actividad laboral.¹ Esta evolución constituye un gran adelanto respecto a los años previos y refleja los avances en el cuidado intensivo agudo y en la prevención de complicaciones secundarias.² La cuarta parte de los eventos cerebrovasculares ocurre en personas menores de 65 años, y menos del cinco por ciento se presenta en el grupo de edad pediátrica.³

Para las personas de 65 a 70 o más años de edad, la causa más común de eventos cerebrovasculares sigue siendo la aterosclerosis, mientras que en pacientes más jóvenes, en especial los menores de 50 años, los eventos de origen cardíaco o por complejos inmunes son más comunes. Sin embargo, la edad del paciente no protege necesariamente contra o predispone hacia algún tipo de evento cerebrovascular, por lo que el diagnóstico diferencial en adultos jóvenes y de mayor edad es prácticamente idéntico. Los eventos cerebrovasculares en el grupo pediátrico son diferentes a los de los adultos y no se analizarán en

este capítulo.

La hipertensión es el factor de riesgo más importante para la enfermedad cerebrovascular debida a aterosclerosis, aunque existen muchos otros factores contribuyentes, como diabetes mellitus, tabaquismo, aumento en la concentración de colesterol, consumo excesivo de alcohol, obesidad, estilo de vida sedentario y estrés.⁴⁻⁷ Por motivos relacionados al incremento en la prevalencia de hipertensión, los afroamericanos tienen mayor incidencia de eventos cerebrovasculares que los blancos en Estados Unidos, en especial de hemorragia intracerebral en adultos jóvenes del sexo masculino.^{8,9} En la actualidad se reconoce que el aumento en el nivel de colesterol es un factor de riesgo de aterosclerosis, mientras que su reducción se asocia con mayor hemorragia intracerebral, quizá por una red vascular débil.¹⁰

Patogenia

Estudios experimentales recientes en modelos animales y en humanos han aclarado mucho los mecanismos fisiopatológicos del evento cerebrovascular que causan eventos secuenciales químicos y moleculares en el infarto isquémico cerebral. Estos conocimientos han proporcionado fundamentos para opciones terapéuticas que se estudian en la actualidad para minimizar el daño cerebral e incluso restablecer la función cerebral normal. En el infarto cerebral el evento penúltimo es la oclusión de una arteria que alimenta el cerebro (v.gr., un émbolo arteria a arteria en la bifurcación carotídea) o un émbolo cardiogénico, como cuando existe fibrilación auricular. La oclusión de una arteria o arteriola causa pérdida del sustrato energético indispensable de oxígeno y glucosa en esa área. Esto desencadena una serie de eventos causados por isquemia en el tejido neuronal y la pared del vaso, así como por leucocitos que se adhieren y por la reperusión sanguínea. La reperusión puede ocurrir en forma espontánea cuando factores trombolíticos endógenos, como el activador del plasminógeno tisular (t-PA, por sus siglas en inglés, n. del t.) derivado de las células endoteliales provoca trombolisis, o puede ser inducida cuando se infunde T-PA recombinante o un compuesto semejante por vía intravenosa o por vía intrarterial a través de un catéter. Si la cascada de eventos se revierte o altera, el daño cerebral puede minimizarse.

Los efectos de la isquemia sobre el tejido neuronal son complejos y poco comprendidos, pero los aspectos centrales incluyen la pérdida de sustratos energéticos, como trifosfato de adenosina (ATP), y la excreción de aminoácidos excitatorios (AAE), como los ácidos glutámico y aspártico. Los AAE estimulan receptores específicos sobre neuronas denominadas receptores de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) que provocan acúmulo intracelular de calcio a través de canales de calcio específicos. La mayor cantidad de calcio intracelular se une a proteínas específicas que unen calcio, provocando su activación y aumentando las necesidades energéticas de las neuronas ya de sí depletadas, lo que ocasiona muerte celular. Existen evidencias de que la isquemia también desencadena la producción de genes de apoptosis, causando muerte celular sin infarto tisular franco.¹¹ Estos datos han originado el estudio de medicamentos que bloquean la entrada de iones calcio a las células (los bloqueadores de los canales del calcio) en modelos de evento cerebrovascular en animales. Aunque el beneficio de los bloqueadores de los canales del calcio

en humanos no es totalmente claro, algunos datos apoyan su valor para disminuir el infarto cerebral isquémico. En forma semejante, los antagonistas del receptor NMDA han demostrado reducir el daño isquémico cerebral en modelos de eventos cerebrovasculares, pero los resultados de los estudios en humanos son incompletos.

Los efectos de la isquemia sobre la pared de los vasos incluyen un aumento en la producción de varias citocinas, como el factor de necrosis tumoral- α [FNT- α] y la interleucina-1 (IL-1), que provocan una respuesta inflamatoria. Esta reacción es dañina por dos motivos. Primero, la respuesta celular aumenta la viscosidad de la sangre en un área ya de sí comprometida por un menor flujo sanguíneo, de modo que el flujo se reduce más. Segundo, las citocinas deterioran la función neuronal, agravando la situación ya de sí marginal. Se están estudiando formas para disminuir estas reacciones. La medida simple de usar aspirina en eventos agudos o agentes como la pentoxifilina puede ayudar a reducir estos eventos isquémicos.

En los eventos cerebrovasculares los leucocitos parecen aumentar la expresión de varios antígenos de superficie, incluyendo el CD44. Esto aumenta su adherencia a la pared vascular y puede contribuir a aumentar la viscosidad sanguínea. El tratamiento con anticuerpos contra el CD44 ha disminuido el tamaño del evento cerebrovascular en estudios experimentales. Estos datos se evalúan en la actualidad en estudios clínicos en Estados Unidos y Europa. Otros esfuerzos por reducir la viscosidad sanguínea y mejorar el flujo sanguíneo cerebral en el tejido cerebral isquémico incluyen hemodilución, uso de ancrod, un veneno de víbora que reduce el fibrinógeno, que contribuye en forma significativa a la viscosidad, y de pentoxifilina.

Cuando ocurre la reperusión entra sangre oxigenada al tejido isquémico. El uso abrupto de oxígeno provoca la producción de radicales libres del oxígeno, que son muy tóxicos y dañan el tejido neuronal. Estudios experimentales indican que los depuradores de radicales libres disminuyen el daño cerebral, y en la actualidad se realizan estudios con estos agentes en humanos con eventos cerebrovasculares.

Clasificación de los eventos cerebrovasculares

Los eventos cerebrovasculares pueden clasificarse en dos grandes categorías, isquémicos o hemorrágicos, con base en el hallazgo de sangre en los estudios de neuroimagen, como tomografía computada o resonancia magnética. Se dividen además en subtipos por sus posibles mecanismos fisiopatogénicos, y es crucial tener en cuenta otras condiciones que pueden simular un evento cerebrovascular.¹²

INFARTO CEREBRAL

Es posible establecer el pronóstico al subtipificar los infartos cerebrales con base en su presentación clínica y los datos de neuroimagen. Estos subtipos incluyen (1) aterosclerosis de una arteria grande, (2) cardioembolismo, (3) patología arterial pequeña (los llamados infartos lacunares), (4) infartos de otras etiologías, y (5) infartos de causa no determinada, atribuibles a dos o más causas posibles, con evaluación

negativa o incompleta.

Ateroesclerosis de un arteria grande Este subtipo requiere demostrar enfermedad de las grandes arterias, como las carótidas externa o interna, el sistema vertebrobasilar, o ramas grandes de estas arterias (v.gr., la arteria cerebral media), generalmente con estenosis de por lo menos el 50 por ciento del diámetro de la luz, aunque grados menores de estenosis pueden ser trombogénicos. Este proceso causa oclusión vascular local o eventos embólicos arteria a arteria. Puede suponerse afección a grandes vasos por síntomas y signos clínicos que reflejen disfunción de una región cerebral dependiente del flujo sanguíneo de una de estas ramas arteriales. Los estudios de imagen confirman el daño isquémico en el lecho vascular de la región cerebral clínicamente significativa, muestran cambios ateroscleróticos en el vaso implicado, o ambos. Los infartos de arterias grandes con frecuencia afectan el territorio de la arteria cerebral media (ACM), la arteria cerebral anterior (ACA) o la arteria cerebral posterior (ACP) [*ver adelante*, Infarto cerebral por ateroesclerosis o infarto cerebral aterotrombótico].

Cardioembolismo Existen varios enfoques clínicos para la subclasificación de los infartos cardioembólicos, como dividirlos en causas de alto o mediano riesgo¹³ y clasificarlos por etiología [*ver tabla 1*].^{14,19}

Tabla 1 Clasificación de los eventos cerebrovasculares por etiología

Infarto cardioembólico

- Arritmias: fibrilación auricular y síndrome del seno enfermo
- Patologías valvulares: prolapso de la válvula mitral (en especial con redundancia), sustitución valvular, endocarditis bacteriana, calcificación del anillo mitral, endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis marántica), enfermedad de Libman-Sacks (que se observa con frecuencia en pacientes con lupus eritematoso generalizado), estenosis aórtica y subaórtica, estenosis mitral
- Cardiomiopatías: infarto del miocardio y síndromes de infarto posmiocardio, incluyendo aneurisma ventricular y segmentos aquinéticos, miocarditis viral
- Trastornos anatómicos: foramen oval permeable
- Neoplasias: mixomas auriculares
- Ateromas de la base y del arco ascendente de la aorta

Eventos cerebrovasculares de etiología no aterotromboembólica

- Otras patologías arteriales: migraña, disección, arteritis, enfermedad de moyamoya, displasia fibromuscular
- Trombosis venosa
- Trastornos hematológicos
- Proteínas: síndrome antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina), deficiencia de proteína C y S, resistencia a la activación de proteína C, mutación del factor V, homocistinemia
- Eritrocitos: anemia de células falciformes, policitemia vera
- Plaquetas: trombocitosis, casi siempre por arriba del millón de plaquetas/ μ l pero hasta 800,000 plaquetas/ μ l

Patología arterial pequeña (infartos lacunares) Los infartos lacunares se atribuyen a la oclusión de arterias pequeñas que varían de 250 a 500 μ m de diámetro. Los síndromes lacunares principales incluyen hemiparesia motora sin deterioro sensorial, pérdida hemisensorial sin disfunción motora y el síndrome de disartria-mano torpe. Los estudios de neuroimagen suelen ser normales o muestran infartos pequeños subcorticales, de ganglios basales, talámicos, pontinos o cerebelosos que corresponden al territorio vascular de pequeñas arterias o arteriolas. Los pacientes que tienen infartos lacunares en general no muestran deterioro de las funciones corticales superiores, como afasia.

Infarto de otras etiologías Estas causas, que suelen ser una posibilidad en pacientes menores de 45 años, pueden subclasificarse en las que afectan arterias con patologías diferentes a las mencionadas antes, las trombosis venosas y los trastornos hematológicos [ver tabla 1].^{20,29}

Infartos de causa no determinada Esta categoría incluye a los pacientes que no entran en los subtipos previos y los que tienen dos o más causas predisponentes para el infarto, ninguna de las cuales puede ser implicada con certeza. Un ejemplo es un paciente con un infarto en la arteria cerebral media, estenosis carotídea clínica y una fuente cardioembólica como fibrilación auricular.

HEMORRAGIA CEREBRAL

La hemorragia cerebral se divide en dos tipos: la hemorragia subaracnoidea y la intracerebral. La hemorragia subaracnoidea es causada principalmente por sangrado aneurismático, pero en ocasiones son responsables las malformaciones arteriovenosas y otros trastornos relacionados. La causa más común de hemorragia subaracnoidea no es un evento cerebrovascular sino el traumatismo craneal. El segundo tipo de hemorragia es la intracerebral, que suele ser resultado de hipertensión prolongada, así como de angiopatía amiloide y tendencias hemorragíparas, como leucemias, hemoglobinopatías y anticoagulación.

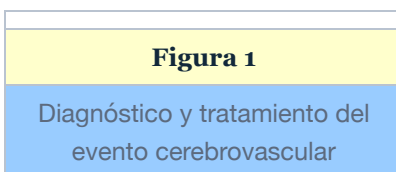
Manejo del paciente con un evento cerebrovascular

No es objetivo de este capítulo analizar el manejo paliativo y sintomático, el lector debe consultar para ello otras subsecciones de la obra. De igual modo, el plan de cuidados avanzados se analiza en otros capítulos.

El enfoque de diagnóstico diferencial para el paciente con un evento cerebrovascular consiste en determinar si el evento se debe a un proceso patológico vascular, una fuente cardíaca o un padecimiento intravascular. En el caso de las enfermedades vasculares, la aterosclerosis es la consideración principal y tiene mayor riesgo de ser severa en los puntos de ramificación de las principales arterias del cerebro, como la bifurcación carotídea, y en las ramas principales de los vasos intracraneales.

La urgencia y momento de los estudios diagnósticos y la posibilidad de intervenciones terapéuticas varía en los pacientes con sospecha de un evento cerebrovascular reciente, en gran parte dependiendo de la presencia y severidad de los síntomas neurológicos cuando el paciente es evaluado por vez primera [ver *figura 1*]. Muchos pacientes con episodios de isquemia cerebral transitoria (ICT) ya se han recuperado en el momento de la evaluación. En estos pacientes es crítico contar con una historia detallada para definir el diagnóstico, que se basa solo en la historia, y determinar el posible vaso responsable del evento. Con frecuencia es conveniente iniciar un antiagregante plaquetario mientras se realiza una evaluación ordenada. Los estudios diagnósticos variarán dependiendo de la historia del evento y los datos encontrados durante la exploración física general, en especial el examen del corazón y los grandes vasos del cuello. El ultrasonido carotídeo se usa en la actualidad para investigar datos de estenosis en la porción extracraneal de la arteria carótida. La IRM y la angiorresonancia de los grandes vasos pueden ser diagnósticas, y no debe pasarse por alto la evaluación cardiológica. Un ecocardiograma transtorácico y transesofágico son útiles para descubrir trastornos cardíacos que pueden originar émbolos que

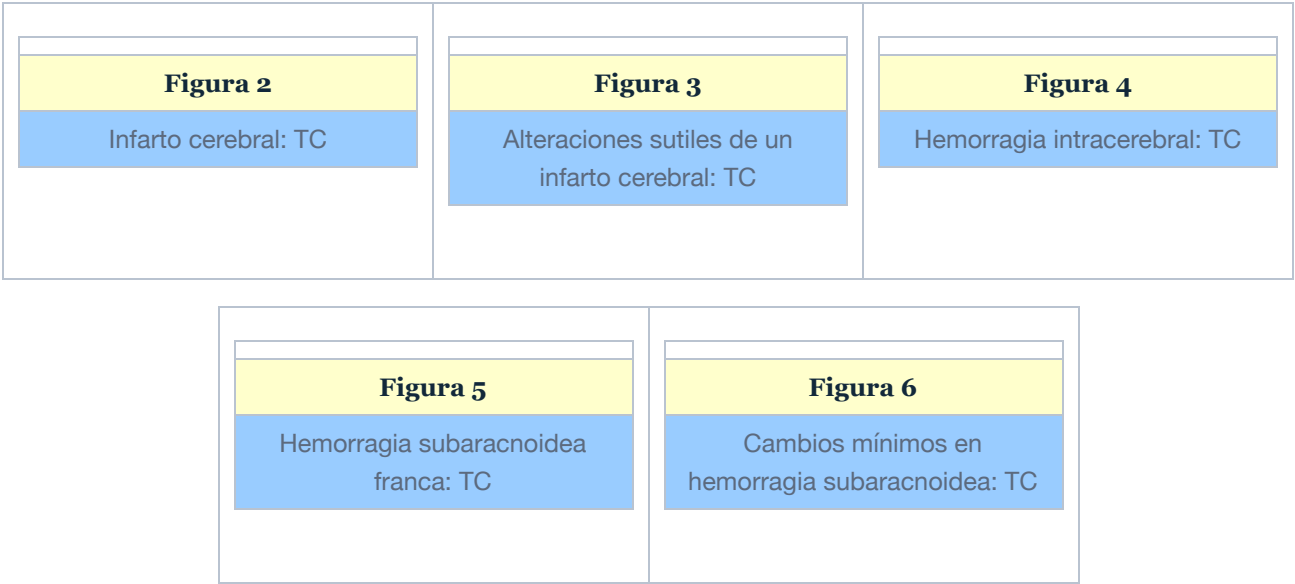
produzcan ICT o infartos cerebrales embólicos. Estos incluyen prolapso de la válvula mitral con redundancia, vegetaciones valvulares, trombos auriculares o ventriculares y cortocircuitos de derecha a izquierda, como el foramen oval permeable.¹⁶ En ocasiones un solo episodio de ICT puede ser evaluado en forma externa, pero los síntomas recurrentes o progresivos requieren hospitalización y evaluación urgente.



En los pacientes con deficiencias neurológicas en el momento de la evaluación inicial es crucial obtener una descripción de la evolución temporal de la deficiencia. En ocasiones ésta puede obtenerse solo por alguien diferente al paciente, en especial en los enfermos con afasia o que están obnubilados a su llegada al hospital. En forma semejante, es útil definir la magnitud de la deficiencia neurológica, la presencia de alteración de la conciencia y la evidencia de irritación meníngea como dato de hemorragia subaracnoidea. La mayoría de los pacientes con infarto cerebral al principio no están obnubilados, mientras que los que tienen una hemorragia suelen tener depresión variable de la conciencia e incluso presentar estado de coma. Una historia de inicio súbito o apopléxico sin cefalea sugiere una fuente embólica. La evolución en minutos hasta una deficiencia máxima, con cefalea y alteración de la conciencia orienta más hacia una hemorragia. El tiempo es precioso cuando se consideran las diferentes opciones terapéuticas. En todos los pacientes que acuden con una deficiencia neurológica de inicio reciente se requiere instalar una vía venosa y obtener sangre para estudios basales. Un electrocardiograma y pruebas de sangre para biometría hemática, plaquetas, perfil químico (incluyendo colesterol y glucosa), serología y velocidad de sedimentación globular, son pruebas de rutina porque las alteraciones en éstas pueden revelar una causa no ateroembólica. El cuadro clínico orientará sobre la necesidad de pruebas como detección de complejos inmunes y de estados de hipercoagulabilidad.²² Es indispensable vigilar los signos vitales y el estado neurológico porque los síntomas y signos pueden fluctuar con rapidez durante las primeras horas y días después del evento. Con frecuencia esto se logra mejor en una unidad de cuidados intensivos o un centro especializado para padecimientos cerebrovasculares.

Los pacientes con deficiencia neurológica en el momento de la evaluación inicial requieren un estudio de neuroimagen inmediato. De las modalidades existentes, las TC son las más accesibles y requieren menos cooperación del paciente para proporcionar imágenes con utilidad diagnóstica. Además, la TC es especialmente útil en situaciones urgentes para excluir infartos hemorrágicos que podrían contraindicar el uso temprano de agentes trombolíticos y para proporcionar un diagnóstico definitivo y localización de la hemorragia intracerebral como causa de la deficiencia neurológica reciente [ver figuras 2 a 6]. Sin embargo, los datos en la TC pueden ser sutiles, en especial muy pronto después del infarto isquémico, y pueden requerir de una persona con entrenamiento y experiencia para evaluar el estudio. Las

hemorragias subaracnoideas pueden ser evidentes en la TC y la colección de sangre localizada implica el sitio del aneurisma. En ocasiones se requiere el estudio del líquido cefalorraquídeo para establecer el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.³⁰ Los datos del LCR no son específicos ni diagnósticos en la mayoría de los otros pacientes con eventos cerebrovasculares.



Cuando la TC es normal o dudosa para localizar un infarto de vasos grandes o pequeños, la IRM y la angiorresonancia pueden aumentar la precisión diagnóstica. La visualización de los vasos extracraneanos e intracraneanos grandes por angiorresonancia puede revelar patología arterial. Técnicas más rápidas y potencialmente más sensibles de IRM, como la imagen de difusión, pueden ayudar a identificar tejido cerebral isquémico reversible, lo que amplía la necesidad de IRM en la evaluación urgente de los pacientes con sospecha de un evento cerebrovascular.³¹ La angiografía cerebral es el estándar de oro actual para el diagnóstico definitivo de la estenosis carotídea, los aneurismas cerebrales, las malformaciones arteriovenosas, las disecciones de la arteria vertebral y carotídea, la arteritis, los trastornos oclusivos venosos y la enfermedad de moyamoya. Sin embargo, aunque el uso selectivo de la angiografía cerebral en la evaluación de los pacientes con eventos cerebrovasculares después de estudios de neuroimagen no invasivos iniciales sigue siendo apropiado, su uso rutinario para evaluar todos los casos no está justificado. Los estudios de circulación cerebral que emplean tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT) o tomografía de emisión de positrones (PET) son principalmente herramientas de investigación, aunque la SPECT es una técnica sensible para detectar cambios isquémicos tempranos y puede ser especialmente útil cuando se sospecha enfermedad multifocal.³²

Es claro que no todos los pacientes evaluados por eventos cerebrovasculares requieren someterse a todos los posibles procedimientos diagnósticos. La evaluación diagnóstica y enfoque terapéutico debe dirigirse a cada paciente. Aún se analiza cuáles son los enfoques con mejor relación costo-eficacia para evaluar a pacientes con ICT, infarto en evolución o completo, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea.

Infarto cerebral

INFARTO CEREBRAL DEBIDO A ATEROESCLEROSIS O INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBOTICO

El más común es el infarto que afecta a la ACM, en parte porque esta es la arteria más grande del cerebro. Los síntomas típicos son hemiparesia (que afecta el brazo y la cara más que la pierna), deficiencia hemisensorial y hemianopsia homónima opuesta a la arteria ocluida. Si la oclusión es de la ACM dominante, que suele ser la izquierda en el paciente diestro, la persona tendrá afasia, parcial o completa dependiendo de la magnitud del infarto. Las afasias parciales pueden incluir combinaciones de deterioro en la fluidez, comprensión, nombre, repetición, lectura y escritura. Debe recordarse que el mismo cuadro clínico existirá con la hemorragia cerebral en la distribución de la ACM, o incluso de la rama posterior de la cápsula interna, que es irrigada por la arteria coroidea anterior.

En la oclusión de la ACA los pacientes presentan debilidad contralateral de la pierna, que es mucho mayor que la del brazo, debido a que las extremidades inferiores se representan sobre el vértice cortical, irrigado por la ACA. Además, son frecuentes los signos de afección del lóbulo parietal, como el deterioro en las funciones corticales superiores, que incluyen menor organización espacial, sentido de la posición, reconocimiento facial y destreza matemática, dependiendo en parte del lado del cerebro afectado. Si se ocluyó la ACA del hemisferio dominante, el paciente puede tener un trastorno afásico específico, como parafasia verbal (i.e., sustitución de diferentes palabras o sonidos en lugar de los correctos), parecido a la llamada afasia de Broca, pero con repetición intacta. Los pacientes con oclusión de la ACA dominante pueden también tartamudear, tener disartria y mostrar menor comprensión auditiva.

La tercera arteria de los hemisferios cerebrales que puede ocluirse es la ACP, aunque se afecta con mucho menos frecuencia que la ACM. Debido a que principalmente irriga la corteza occipital, los síntomas predominantes son visuales, por lo general hemianopsia homónima que respeta la mácula, las variaciones incluyen defectos superiores y de actitud. Las deficiencias visuales siempre son homónimas, esto es, afectan los campos visuales de ambos ojos en forma semejante o congruente. La única excepción es un infarto en una localización específica de la corteza occipital que cause un defecto en media luna en el campo visual temporal del lado contralateral a alrededor de 60 a 90° lateral al punto medio. La retina nasal correspondiente no tiene representación homóloga en el ojo contralateral, ipsilateral al infarto del lóbulo occipital.

Para la oclusión de las arterias del sistema vertebrobasilar es útil familiarizarse con el tallo cerebral y la anatomía cerebelosa para localizar la oclusión. Algunos principios ayudan a la localización en esta región. Por ejemplo, debido a que el tallo cerebral es solo del tamaño del pulgar de un adulto, cualquier lesión de tamaño moderado comprometerá más de un sistema en esta región tan apretada, que contiene núcleos de nervios craneales, fibras motoras descendentes (vías corticoespinales), fibras sensoriales ascendentes (espinotalámicas) vías cerebelosas y al sistema activador reticular, que controla el estado de alerta. Debido a que los sistemas motor y sensorial se disocian por sus vías cruzadas, uno de los datos cardinales de las lesiones vertebrobasilares o del tallo cerebral es esta distribución cruzada de las fibras motoras o

sensoriales. Por ejemplo, en un paciente con deterioro de uno de los principales nervios craneales en un lado y hemiparesia motora contralateral, la localización debe estar en el tallo cerebral. Por lo tanto, en pacientes con parálisis del tercer par derecho y hemiparesia izquierda, la lesión debe ser alta en el lado derecho del tallo cerebral. En forma semejante, la parálisis del sexto par derecho con hemiparesia izquierda se debe a una lesión en la unión pontomedular a nivel del núcleo del sexto par. El mismo patrón se aplica a casi todos los nervios craneales, aunque se describen varios patrones y síndromes, dependiendo de qué otras vías o núcleos se afecten. La disfunción cruzada de las vías sensoriales con una pérdida de sensación facial ipsilateral y deterioro hemisensorial contralateral siempre se localiza en el tallo cerebral.

Debe mencionarse que la ACP suele ser rama de la arteria basilar, por lo que los síntomas de oclusión de la ACP con frecuencia ocurren en conjunto con otros síntomas de infarto del tallo cerebral (ver antes). Por ejemplo, una embolia en el sistema vertebrobasilar típicamente causa infartos en la ACP, así como en regiones más proximales al fragmentarse el émbolo y ocluir sitios tanto proximales como más distales. Una variación específica común de esta oclusión en la parte superior de la arteria basilar puede causar oclusión parcial o completa de ambas ACP, así como afección del tallo cerebral superior, el lóbulo temporal anterior y el tálamo. Es importante reconocer la afección del tálamo, en especial de la arteria que irriga su región paramedial, que produce un síndrome característico que consiste en letargo, parálisis de la mirada vertical (incluyendo ptosis), deterioro de la memoria y disartria. Es crucial detectar este síndrome por la ocurrencia frecuente de embolización que obliga a investigar el origen y a iniciar anticoagulación con lo que pueden prevenirse episodios semejantes futuros.

La oclusión o isquemia de la arteria oftálmica, la primera rama importante de la carótida interna, causa ceguera total o parcial ipsilateral. Si la ceguera es temporal, se denomina amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria. Como con cualquier signo cerebrovascular, este síntoma obliga a realizar un enfoque de diagnóstico diferencial. Una causa común es la enfermedad oclusiva extracraneal a nivel de la bifurcación carotídea, que puede tratarse con extirpación quirúrgica si es hemodinámicamente significativa (i.e., > 70 por ciento).

Isquemia cerebral transitoria

Los episodios de ICT representan periodos breves (segundos a minutos) de deficiencias neurológicas focales. Estas incluyen síntomas referibles a disfunción cerebral en una de las ramas principales de la arteria carótida o vertebral, como amaurosis fugaz. Por consenso, la ICT puede durar hasta 24 horas, pero tiene recuperación completa.

En el manejo de la ICT es indispensable un diagnóstico diferencial cuidadoso. La importancia de detectar la ICT consiste en que con frecuencia esta es premonitoria de un evento cerebrovascular mayor. El 10 a 20 por ciento de todos los infartos cerebrales, algunos de los cuales pueden predecirse, son precedidos por episodios de ICT.

Prevención del infarto El énfasis en la prevención de los eventos cerebrovasculares en los 50 y 60 aumentó la posibilidad de que la corrección quirúrgica de la estenosis carotídea pudiera evitar los infartos. Para evaluar en forma objetiva la endarterectomía se realizaron tres estudios recientes extensos, cooperativos, aleatorios y prospectivos.³³⁻³⁶ Estos demostraron la eficacia de la endarterectomía carotídea por un cirujano capacitado, comparado con el mejor tratamiento médico (i.e., un agente antiplaquetario como la aspirina o ticlopidina y, quizá, aspirina más dipiridamol), para prevenir el infarto por estenosis sintomáticas de alto riesgo de la bifurcación carotídea.³⁷⁻⁴⁰ Para los pacientes con ICT y una estenosis de la bifurcación carotídea ipsilateral mayor del 70 por ciento del diámetro de la luz, la endarterectomía es el tratamiento preferido para prevenir un infarto en el futuro. Sin embargo, los médicos deben tomar la determinación crucial y en ocasiones difícil de si el paciente tiene un riesgo quirúrgico razonable, y deben asegurarse de que el riesgo de mortalidad combinada del cirujano y el angiografista es menor del dos a cinco por ciento. Respecto a los pacientes con una estenosis carotídea entre el 30 y el 70 por ciento, en la actualidad se realizan estudios para determinar si es mejor el tratamiento quirúrgico o médico. En el caso de estenosis menores del 30 por ciento, no está indicada la endarterectomía porque las complicaciones asociadas inclinan la balanza hacia el tratamiento médico.

Para los pacientes con ICT que no son candidatos a cirugía (incluyendo angioplastia, que aún está en etapa de investigación) o que tienen lesiones inaccesibles, el tratamiento preventivo eficaz incluye medicamentos antiplaquetarios. La ticlopidina es ligeramente más eficaz que otros antiplaquetarios para reducir el riesgo de infartos subsecuentes, pero es más costosa y puede provocar leucopenia, diarrea y erupciones. Sin embargo, en los análisis a posteriori, la ticlopidina ha sido más eficaz en los siguientes subgrupos: mujeres, pacientes con enfermedad vertebrobasilar o diabetes, y los que siguen teniendo ICT aunque reciban aspirina.⁴¹⁻⁴³ La aspirina puede reducir en forma significativa la incidencia de eventos cerebrovasculares después de la ICT. Aunque la dosis óptima es tema de debate, puede iniciarse con dosis tan bajas como 325 mg diarios, aunque la dosis puede necesitar aumentarse en dos a cuatro tabletas al día si la ICT recurre.⁴⁴⁻⁴⁶

El Estudio Retrospectivo de Enfermedad Intracraneal Sintomática y Warfarina-Aspirina sugiere que la warfarina proporciona mejor protección que la aspirina en personas con estenosis intracraneales y síntomas asociados de ICT o infartos menores.⁴⁷ Los criterios de inclusión fueron estenosis de arterias intracraneales mayores del 50 por ciento o mayor y síntomas apropiados. Al final del estudio, la tasa de eventos vasculares mayores en el grupo tratado con aspirina fue de 18.1 por 100 pacientes-año, comparado con 8.4 por 100 pacientes-año en los que recibieron warfarina ($P=0.01$). Aunque se requiere un estudio prospectivo y aleatorio para demostrar este beneficio aparente de la warfarina, debe considerarse su uso en este grupo de pacientes.

Las personas con estenosis carotídea asintomática, hemodinámicamente significativa (> 60 por ciento) se benefician de la endarterectomía electiva.⁴⁸ Debido a que la relación costo-beneficio de este procedimiento no se ha establecido aún, parece prudente recomendar la endarterectomía solo para los pacientes asintomáticos que tienen mayor riesgo de enfermedad vascular o evidencia de estenosis progresiva.

Infarto en evolución

El término infarto en evolución es controversial. Sin embargo, aunque algunos investigadores creen que estos infartos son resultado de un fenómeno secundario, la mayoría está de acuerdo en que son secuelas tardías del evento original. Clínicamente, el infarto en evolución presenta un incremento en las deficiencias neurológicas después de una a dos horas de los síntomas iniciales. Se calcula que el 23 a 43 por ciento de los infartos cerebrales progresan.

Etiología y patogenia Aunque el mecanismo subyacente con frecuencia es incierto, los infartos en evolución se atribuyen a extensión del trombo, estenosis arterial, compromiso de la circulación colateral, alteraciones bioquímicas progresivas, edema cerebral y transformación hemorrágica, solos o en combinación.⁴⁹⁻⁵² Si ocurre deterioro en forma temprana, dentro de las primeras 24 a 36 horas después de los síntomas iniciales del infarto, los mecanismos que probablemente participen difieren de los responsables cuando el deterioro es más tardío.⁵⁰ En un estudio de 868 pacientes con infarto agudo, ocurrió progresión obvia o marcada de los defectos neurológicos después de la evaluación inicial en el 32 por ciento de los pacientes a las 36 horas de iniciados los síntomas.⁵⁰ Los factores de riesgo para progresión temprana se relacionaron en forma directa con diabetes mellitus (riesgo relativo de 1.9) y en forma inversa con la presión arterial sistólica en el momento del ingreso (el riesgo relativo para progresión temprana disminuyó por un factor de 0.66 por cada 20 mm Hg de aumento en la presión arterial sistólica).⁵⁰ Los datos proporcionaron apoyo adicional contra la reducción aguda de la hipertensión arterial, a menos que el paciente tenga evidencia de encefalopatía hipertensiva. Para la progresión tardía, la severidad inicial del infarto fue el único factor de riesgo.⁵⁰ Es probable que el edema cerebral juegue un papel crucial en la progresión del evento cerebrovascular en pacientes que tienen hipodensidad focal temprana en la TC.

Tratamiento Para determinar si el uso temprano de los agentes deshidratantes en estos casos reduce o conserva la función neurológica se requieren estudios prospectivos.^{51,52} Para la posible extensión del trombo, especialmente en la arteria basilar, con síntomas como disartria, vertigo, ataxia y diplopia, se recomienda la anticoagulación con heparina intravenosa iniciando con 800 a 1,000 unidades de heparina porcina para prolongar el tiempo parcial de tromboplastina [TPT] a 1.5 a 2.0 veces el normal), siempre y cuando la TC o IRM no muestre hemorragia. Cuando se usa heparina, de cualquier origen (porcina o

bovina), vía de administración (intravenosa o subcutánea) y cantidad, incluyendo heparina de bajo peso molecular, deben obtenerse cuentas de plaquetas cada varios días durante por lo menos dos semanas para excluir la ocurrencia de la llamada trombocitopenia inducida por heparina tipo II. La caída de la cuenta plaquetaria en un tercio o una cuenta absoluta de alrededor de 100,000/ μ l sugiere la presencia de este tipo de trombocitopenia y amerita suspender el tratamiento con heparina para prevenir trombosis paradójicas. Puede ocurrir pseudotrombocitopenia en forma facticia por agregación plaquetaria debida a motivos técnicos; en estos casos la repetición de la cuenta aclarará la condición causal.⁵³⁻⁵⁶

Tan pronto como sea posible deben realizarse pruebas diagnósticas, como ultrasonido Doppler transcraneal, angiografía o angiorrisonancia, para confirmar o excluir una trombosis intrarterial.

Infarto establecido

El infarto establecido con deficiencias neurológicas fijas puede originarse por una trombosis de novo, embolia arteria-arteria o embolia cardiogénica.

Definición y diagnóstico Por consenso, un paciente con un evento establecido es aquel que tiene una deficiencia neurológica relativamente estable por lo menos durante 24 horas. Un ejemplo de una deficiencia estable es una hemiparesia izquierda mayor en el brazo que en la pierna, con debilidad moderada de esta última, causada por oclusión de la arteria cerebral media derecha, y que persiste sin cambio durante por lo menos 24 horas. Con el tiempo esta deficiencia puede mejorar en forma espontánea. Sin embargo, si el paciente desarrolla después aumento en la debilidad del lado izquierdo, dependiendo del marco de tiempo, podría considerarse como un nuevo infarto o progresión del previo. No existe una definición firme para esto último por la participación de múltiples factores, lo que hace que se desconozcan los mecanismos fisiopatológicos exactos de la progresión.

Tratamiento Estudios recientes han identificado tres maneras de minimizar las deficiencias neurológicas. La primera incluye administrar un agente trombolítico, como t-PA, estreptocinasa o urocinasa, dentro de las tres horas de inicio para tratar el trombo. La segunda es tratar la llamada penumbra isquémica, en la que el FSC (flujo sanguíneo cerebral) se reduce a 12 a 20 ml/100 g de cerebro/min, lo que causa liberación de aminoácidos excitatorios. Por último, debe minimizarse la lesión por reperfusión.^{37,57}

Debido a los beneficios dramáticos de los agentes trombolíticos en la enfermedad coronaria, se han realizado diversos estudios prospectivos y aleatorios en pacientes con infarto temprano causado por trombosis o embolias cardiogénicas. Sin embargo, el uso de agentes trombolíticos en pacientes con infarto cerebral agudo se asocia con mayor riesgo

de hemorragia intracerebral. Se presentaron con más frecuencia hemorragias intracerebrales en un periodo de 36 horas después del inicio del infarto en los pacientes que recibieron t-PA que en los que recibieron placebo (6.4 por ciento y 0.6 por ciento, respectivamente, $P < 0.001$). La mortalidad a tres meses fue semejante (17 por ciento con t-PA y 21 por ciento con placebo, $P = 0.30$). Sin embargo, los beneficios superaron este riesgo en pacientes tratados en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas. Aunque no existió diferencia significativa en la mejoría neurológica entre los grupos tratados con t-PA y placebo después de 24 horas, el primer grupo mostró mejoría después de tres meses, comparado con el estado pretratamiento, según múltiples mediciones de las deficiencias neurológicas y funcionales. Los beneficios a los tres meses en quienes emplearon t-PA mostraron una relación de momios global para una evolución favorable de 1.7 (95 por ciento de intervalo de confianza, 1.2 a 2.6). En otras palabras, comparado con el placebo, el tratamiento con t-PA confirió por lo menos un 30 por ciento de mayor probabilidad de que los pacientes no sufrieran incapacidad o esta fuera mínima a los tres meses. Otros agentes trombolíticos, incluyendo la estreptocinasa, no han sido útiles en forma constante. Varios han sido suspendidos por una alta tasa de hemorragia intracerebral, o han demostrado beneficios solo después de excluir las violaciones de inclusión después de concluir el estudio.⁵⁸⁻⁶⁰ Estos datos refuerzan la necesidad de tener gran precaución al emplear t-PA y de conocer las contraindicaciones de este tratamiento para los eventos cerebrovasculares [*ver tabla 2*].

Tabla 2 Activador tisular del plasminógeno (t-PA) en el infarto agudo: selección de candidatos y guías de tratamiento

Criterios de inclusión

- 18 años o más
- Diagnóstico clínico de infarto con deficiencia neurológica medible después de que se excluye una hemorragia por TC
- El tiempo de inicio de los síntomas debe ser de < 180 min antes de comenzar el tratamiento

Criterios de exclusión

- Síntomas mayores que mejoran con rapidez para el momento del tratamiento
- Hipodensidad o efecto de masa que sugiera un infarto en evolución en la TC
- Crisis convulsivas al inicio del evento cerebrovascular
- Presentación clínica que sugiere hemorragia subaracnoidea, incluso si la TC inicial es normal
- Al repetir la medición, TA sistólica > 185 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg en el momento en va a comenzar el tratamiento
- Se requiere tratamiento agresivo para disminuir la TA
- Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl
- Cuenta de plaquetas < 100,000/ μ l
- Tiempo de protrombina mayor de 15 seg
- Uso de heparina en las 48 horas previas y tiempo parcial de tromboplastina mayor del límite normal superior
- Uso de anticoagulantes orales
- Cirugía mayor o trauma serio en los 14 días previos
- Traumatismo craneal serio en los 3 meses previos
- Historia de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 21 días previos
- Punción arterial reciente en un sitio no compresible
- Punción lumbar en los 7 días previos
- Historia de evento cerebrovascular en los 3 meses previos
- Historia de una hemorragia intracraneal previa que se considera pone al individuo en mayor riesgo de hemorragia intracraneal recurrente
- Presentación clínica compatible con infarto agudo del miocardio
- Presentación clínica que sugiere pericarditis posinfarto del miocardio
- Mujer lactando o que se sabe o sospecha embarazada

Dosis

- 0.9 mg/kg de t-PA (dosis máxima, 90 mg), administrado el 10% en bolo en un minuto, seguido de infusión IV continua durante 60 minutos. Se requiere una línea IV específica para la administración del t-PA, debe evitarse la colocación de catéteres venosos centrales o intrarteriales antes, durante y 30 min después de terminar la infusión de t-PA, excepto en situaciones de urgencia

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con eventos cerebrovasculares no califican para recibir tratamiento trombolítico (sea porque no reciben el tratamiento en las primeras tres horas de iniciado el evento cerebrovascular o porque existen otras contraindicaciones para el uso de agentes trombolíticos). Varios principios generales guían el tratamiento del padecimiento agudo [ver *tabla 3*]. Algunos de los problemas que surgen en estos pacientes son la ocurrencia frecuente de complicaciones médicas, la resistencia a los esfuerzos agresivos para disminuir la hipertensión, y la institución pronta y adecuada de medidas de rehabilitación psicológica, de lenguaje, física u ocupacional. Además, deben iniciarse esfuerzos para minimizar las posibilidades de recurrencia de otro evento cerebrovascular.^{61,62}

Tabla 3 Guías generales de manejo para el evento cerebrovascular

- Ingreso a la unidad neurológica o UCI durante 36 h
- Vigilancia neurológica y de signos vitales cada 30 min por 6 h, después cada hora por 30 h
- Vigilancia cardíaca
- Medidas apropiadas para controlar la TA en límites aceptables
- Medición de la presión venosa central, presión arterial pulmonar y gasto cardíaco según se requiera, pero sin colocar catéteres antes, durante los 60 min de infusión de t-PA o los 30 min posteriores a menos que surja una situación de emergencia

INFARTO CEREBRAL DEBIDO A UNA EMBOLIA CARDIOGENICA

La causa más común de embolias cardiogénicas es la fibrilación auricular. Las embolias cardiogénicas causan hasta una cuarta parte de todos los eventos cerebrovasculares.¹⁹ Típicamente, la embolia cardiogénica inicia en forma súbita y los síntomas, como en los síndromes de las arterias grandes, dependen de la arteria o arterias específicas ocluidas. Además, cuando existen infartos cerebrales en las circulaciones tanto anterior (distribución de la carótida) como posterior (distribución vertebrobasilar), deben sospecharse embolias cardiogénicas porque éstas pueden explicar estas localizaciones anatómicamente independientes.

El valor de la anticoagulación para evitar los eventos cerebrovasculares secundarios a

fibrilación auricular se ha comprobado en un estudio aleatorio y prospectivo que mostró una reducción en su ocurrencia de más del 50 por ciento.¹⁹ Se requiere anticoagulación adecuada para minimizar el riesgo de embolización: alrededor de dos veces los niveles control para el tiempo de protrombina (TP), o una relación internacional normalizada (INR) de 2.0 a 3.0. Sin embargo, los clínicos deben tener un buen juicio clínico antes de iniciar el tratamiento y valorar el riesgo de posibles complicaciones por la anticoagulación.

En los casos de prolapso de la válvula mitral, la preocupación consiste en si el paciente muestra redundancia valvular en el ecocardiograma, y no solo ondulación valvular o incluso un click mesosistólico. La redundancia de la válvula mitral se asocia con mayor incidencia de embolias, así como de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva. Algunos de esos pacientes deben ser anticoagulados, pero no es claro si otros pacientes requieren más que tratamiento antiplaquetario. En los pacientes con foramen oval permeable con un evento cerebrovascular de etiología no determinada está indicada la anticoagulación.⁶³⁻⁶⁵ Aún se investiga la convenciencia del cierre quirúrgico.

INFARTO CEREBRAL DE TIPO LACUNAR

Los síntomas clínicos, como hemiparesia motora sin síntomas sensoriales o lo contrario, sugieren el diagnóstico de infarto cerebral de tipo lacunar. Los pacientes con embolias arteria a arteria o cardiogénicas, así como con lesiones masivas como una hemorragia intracerebral, pueden presentar síntomas y signos lacunares típicos. Por lo tanto, aunque el síndrome lacunar puede sospecharse por los síntomas clínicos, como hemiplegia motora pura o sensorial, es necesario realizar un estudio diferencial que incluya estudios de neuroimagen cerebral para excluir otras etiologías. Típicamente, con los infartos lacunares pueden observarse zonas pequeñas hipodensas (llamadas lagunas o lagos) en la TC o IRM que corresponden al infarto. Las lagunas varían en diámetro de 0.2 a 1.5 cm, y las más pequeñas no son detectadas por la TC. Para los pacientes que presentan síndromes lacunares típicos, el diagnóstico diferencial se considera idéntico al de la ICT.⁶⁶ Los enfermos con síndromes lacunares típicos, que con frecuencia se deben a hipertensión crónica, tienen un pronóstico excelente de recuperación siempre y cuando se controle su hipertensión.⁶⁶

INFARTO CEREBRAL DE CAUSAS DIVERSAS

No es el objetivo de este capítulo analizar en forma extensa las diversas causas de infartos cerebrales, pero los estudios hematológicos de rutina pueden orientar hacia etiologías menos comunes [ver *tabla 1*]. Como regla, las diversas enfermedades por complejos inmunes muestran manifestaciones periféricas específicas de la enfermedad antes de que se afecte el sistema nervioso central. Es común que en estos padecimientos se eleve la

velocidad de sedimentación globular. Cuando las pruebas de rutina no sugieren el diagnóstico de inmediato, debe consultarse a un neurólogo u otro especialista para dirigir la evaluación en busca de causas menos comunes de infarto cerebral.

Hemorragia cerebral

EPISODIO CEREBROVASCULAR HEMORRAGICO DEBIDO A HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La hemorragia intracerebral (HIC) suele ser resultado de hipertensión crónica, que causa debilidad y ruptura de la pared vascular. Los llamados aneurismas de Charcot-Bouchard, descritos por primera vez a mediados de 1800, habían sido considerados durante mucho tiempo como el sitio de sangrado, aunque evidencias recientes ponen en duda esto.⁶⁷ Sin embargo, la asociación entre hipertensión y HIC es clara. El corolario es que si la hipertensión se controla en forma adecuada, puede minimizarse la incidencia de HIC.

El tamaño de las HIC varían desde muy pequeñas hasta masivas. Como regla e independientemente del sitio, si la hemorragia es mayor de 80 ml (calculada según la TC) y se asocia con coma profundo, las posibilidades de supervivencia son nulas. Las medidas heroicas para evacuar los hematomas de los hemisferios cerebrales probablemente no reducen la morbilidad. Sin embargo, la evacuación quirúrgica puede disminuir la mortalidad en pacientes seleccionados, un aspecto que es motivo de investigación actual.^{27,68-71}

Cinco áreas cerebrales son especialmente vulnerables a la HIC. Estas parejas presentan signos neurológicos más o menos característicos que deben ayudar al clínico a alcanzar el diagnóstico [ver tabla 4]. Para las hemorragias intracerebelosas de tamaño moderado (por lo general > 1.5 cm de diámetro) la evacuación quirúrgica puede salvar la vida. Si la HIC cerebelosa crece y comprime el tallo cerebral se requiere una evacuación quirúrgica urgente. Desde el punto de vista clínico, el paciente alerta puede volverse letárgico e incluso comatoso y mostrar parálisis de la mirada sin debilidad focal. Los estudios de neuroimagen muestran desplazamiento del cuarto ventrículo, obliteración de la cisterna y crecimiento ventricular [ver tabla 5].

Tabla 4 Signos y tratamiento de la hemorragia intracerebral

<i>Localización</i>	<i>Signos</i>	<i>Tratamiento</i>
Putamen (la mayoría de las hemorragias se localizan en esta área)	Hemiparesia o hemiplegia, pérdida sensorial, apraxia (si es del lado dominante)	La cirugía tiene valor dudoso
Sustancia blanca o lobar	Mismos que los anteriores, distinguir por estudios de neuroimagen	Evacuación quirúrgica, cuando es adecuado
Tálamo	Mismos que los anteriores, los ojos pueden dirigirse hacia abajo	La cirugía no es útil
Protuberancia	Coma, cuadriparesia, peloteo ocular	La cirugía no es útil
Cerebelo	Cefalea, vértigo, ataxia, letargo, no debilidad focalizada, no paresia de la mirada	Evacuación quirúrgica para todas las hemorragias, excepto las pequeñas

Tabla 5 Guías de manejo de la hemorragia intracerebral

- Si existe sospecha clínica de hemorragia intracerebral (v.gr., deterioro neurológico, nueva cefalea, hipertensión aguda o náusea y vómito), suspender la infusión de activador tisular del plasminógeno
- Realizar TC de inmediato si existe deterioro neurológico
- Solicitar de inmediato: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, cuenta de plaquetas, fibrinógeno, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas
- Preparar para la administración de 6-8 unidades de crioprecipitado de fibrinógeno que contenga actor VIII
- Preparar para administrar 6-8 unidades de plaquetas

INFARTO HEMORRAGICO DEBIDO A UNA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La causa más común de una hemorragia subaracnoidea primaria (HSA) es un aneurisma congénito o de baya. El sangrado ocurre principalmente en el espacio subaracnoideo, aunque en ocasiones en el cerebro si el aneurisma se ha introducido en el parénquima cerebral. Los síntomas dependen tanto de la localización como de la intensidad de la hemorragia. Una hemorragia trivial, la llamada fuga de advertencia, puede causar solo cefalea de intensidad moderada sin otros signos neurológicos. Por otro lado, la hemorragia masiva puede ocasionar estado de coma inmediato y la muerte. Debido a que un segundo sangrado, después de una fuga de advertencia, puede ser grave, los médicos deben estar alertas para excluir la posibilidad de HSA en los pacientes que presentan por primera vez una cefalea severa. Aunque la mayoría de estas cefaleas serán variantes de migraña, debe excluirse HSA por medio de una TC o una punción lumbar.^{28,30,72-74}

Diagnóstico

Los síntomas típicos de las hemorragias moderadas incluyen cefalea severa súbita, letargo y rigidez de nuca; por lo general no existen signos neurológicos de focalización importantes. El único signo neurológico de focalización significativo es la parálisis del tercer par craneal, completa, con oftalmoplegia tanto interna como externa o parcial, que suele ser resultado de un aneurisma en la arteria comunicante posterior que presiona el tercer par. Si la hemorragia se dirige al interior del parénquima pueden ocurrir signos neurológicos de focalización importantes, que no son frecuentes. En raros casos la HSA puede presentarse como cefalea violenta sin datos neurológicos, y la TC puede mostrar solo sangre prepontina. Esta condición es benigna, aunque debe realizarse una angiografía para estar seguro de que no existe un aneurisma o una malformación arteriovenosa.^{75,76}

Tratamiento

Los pacientes con HSA causada por un aneurisma de baya y confirmada por IRM o angiografía convencional deben ser tratados para minimizar las complicaciones del resangrado, vasoespasmo e hidrocefalia.^{77,78} Además, deben vigilarse complicaciones menos comunes como el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) y alteraciones electrolíticas, por medio de estudios de laboratorio de rutina y evaluación clínica. No están indicados los medicamentos anticonvulsivantes profilácticos.⁷⁹

El reposo en cama en un ambiente tranquilo, la sedación y el control de la presión arterial son enfoques estándar para prevenir el resangrado. Además, seis estudios prospectivos,

aleatorios y doble ciego han demostrado que el bloqueador de los canales del calcio nimodipina reduce definitivamente la incidencia de isquemia atribuida a espasmo arteriolar.^{72,77,78} Aunque los agentes antifibrinolíticos, como el ácido E-aminocaproico (AEAC) o el ácido tranexámico, son en teoría promisorios para retrasar la lisis del trombo protector que rodea la ruptura del aneurisma, no han demostrado ser benéficos.⁸¹ En la actualidad se estudian otras estrategias para reducir los efectos dañinos secundarios de la hemorragia subaracnoidea.⁸²

El tratamiento definitivo de los aneurismas es la ablación quirúrgica.^{83,84} Los procedimientos neurorradiológicos endovasculares se usan cada vez más como medios relativamente no invasivos para obliterar el aneurisma introduciendo globos o serpientes.^{85,86}

HEMORRAGIA DEBIDA A CAUSAS DIVERSAS

La hemorragia puede ser resultado de trastornos hemorrágicos, como en pacientes con anticoagulantes o leucemia, de abuso de drogas como cocaína y de alteraciones vasculares, como la angiopatía amiloide y las malformaciones vasculares. Excepto por los pacientes con anticoagulantes, cuyos efectos pueden revertirse y por las malformaciones que pueden extirparse quirúrgicamente, las otras causas importantes de hemorragia no responden a ningún tratamiento. Por ejemplo, la angiopatía por amiloide no tiene un tratamiento conocido eficaz.

Medidas de rehabilitación para los eventos cerebrovasculares

La rehabilitación en los pacientes con un evento cerebrovascular debe iniciarse en cuanto pasa el periodo agudo, en especial en los pacientes con alta posibilidad de recuperación. La fisioterapia para optimizar la función muscular y para ayudar a los pacientes a manejar sus discapacidades puede comenzar el primero o segundo día de evolución. También puede enseñarse pronto al paciente el uso correcto de equipos como bastones, andaderas y tirantes para ayudarlo en sus actividades de la vida diaria (AVD). Con frecuencia están indicados equipos suplementarios para ayudar en la alimentación, vestido y escritura. La terapia de lenguaje para los pacientes con afasia debe iniciar pronto para mejorar las destrezas de comunicación verbal, escrita o no verbal. Los enfermos con problemas de fluidez pueden ser ayudados con estrategias que mejoran la función verbal. En caso necesario deben consultarse terapeutas con experiencia en el diagnóstico y manejo de los problemas de deglución para minimizar complicaciones como aspiración y maximizar la ingesta nutricional sin recursos como sondas nasogástricas o gastrostomías percutáneas. La terapia ocupacional debe iniciar pronto para optimizar las capacidades funcionales, como la escritura y otras AVD.⁸⁷

Tendencias futuras

Los adelantos en las técnicas de neuroimagen continúan aumentando la exactitud diagnóstica para todos los tipos de eventos cerebrovasculares. Por ejemplos, los adelantos en la IRM ayudan a definir la naturaleza y extensión de las patologías extracraneales e intracraneales, incluyendo aneurismas, enfermedades oclusivas, disección, enfermedad de moyamoya y arteritis, eliminando en muchos casos la necesidad de angiografía invasiva o estudios costosos de Doppler. Las técnicas terapéuticas neurointervencionistas, como la angioplastia percutánea y el uso de férulas, pueden tener un papel en el tratamiento y prevención de la enfermedad cerebrovascular. El tratamiento del infarto cerebral también mejorará al definir criterios específicos sobre los pacientes que se benefician más con el uso temprano de agentes trombolíticos menos tóxicos y más estables que el t-PA. Ya se ha demostrado que un t-PA mutado tiene mayor afinidad por la fibrina, con menos toxicidad para las células endoteliales cerebrales que el t-PA nativo, propiedades que pueden traducirse en un agente más seguro. Los medicamentos como el NMDA y los antagonistas de moléculas de adhesión que protegen el tejido cerebral isquémico del daño irreversible por aminoácidos excitatorios y de los efectos de reperfusión después de la trombolisis pueden ser benéficos cuando se administran en forma temprana después de un infarto. Además, la formación de radicales libres dañinos por la reperfusión de sangre oxigenada puede minimizarse con depuradores de estos radicales. Por supuesto que la prevención es el mejor tratamiento. El manejo de los factores de riesgo convencionales, como hipertensión, ha causado reducción significativa del evento cerebrovascular. Sin embargo, la identificación de los perfiles genéticos de riesgo para este padecimiento promete proporcionar una guía con mayor poder y significado que pueda justificar medidas intervencionistas, como control más agresivo de la presión arterial y de los niveles de lípidos.^{8,10,88,89}

Los médicos de primer contacto, que son los que atienden en un principio a los pacientes con eventos cerebrovasculares, requieren de un enfoque operacional para el manejo de este padecimiento, en especial de las condiciones tratables o previsibles, como la ICT, el infarto cardioembólico y la hemorragia subaracnoidea. Debido a los beneficios del tratamiento trombolítico en el infarto agudo, los médicos deben estar familiarizados con las indicaciones y contraindicaciones de la administración de t-PA. Por último, la prevención del evento cerebrovascular es el mejor tratamiento. Para lograr ésta, el médico debe participar en la planeación e implementación de estrategias de tratamiento y cambios en el estilo de vida para sus pacientes con riesgo alto.

Bibliografía

1. 1993 Heart and Stroke Facts Statistics. American Heart Association, Dallas, 1993
2. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML: Prognosis of young adults with ischemic stroke: a long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke* 25:1360, 1994 [PMID 8023350]
3. Howard G, Brockschmidt JK, Coull BM: The community hospital-based stroke programs in North Carolina, Oregon and New York (pt 5). Stroke diagnosis: factors influencing the diagnostic evaluation of patients following acute stroke. *J Clin Epidemiol* 44:293, 1991
4. Gorelick PB: Stroke prevention. *Arch Neurol* 52:347, 1995
5. Love BB, Biller J, Jones MP, et al: Cigarette smoking: a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 47:693, 1990 [PMID 2189378]
6. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265:3255, 1991
7. Toni D, De Michele M, Fiorelli M, et al: Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischaemic stroke patients with intracranial arterial occlusion. *J Neurol Sci* 123:129, 1994 [PMID 8064305]
8. Kasturi R, Yatsu FM, Alam R, et al: Restriction fragment length polymorphism of the apoprotein A-I-C-III gene cluster in control and stroke-prone white and black subjects: racial differences. *Stroke* 23:1257, 1992 [PMID 1355620]
9. Kittner SJ, White LR, Losonczy KG, et al: Black-white differences in stroke incidence in a national sample: the contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 264:1267, 1990 [PMID 2388378]
10. Mochizuki R, Kataoka S, Alam R, et al: Molecular biological studies in atherothrombotic brain infarction. *Neurol Res* 14:190, 1992 [PMID 1355886]
11. Honkaniemi J, Massa SM, Breckenridge M, et al: Global ischemia induces apoptosis-associated genes in hippocampus. *Molecular Brain Research* 42:79, 1996 [PMID 8915583]
12. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, et al: Conditions that mimic stroke in the emergency department. *Arch Neurol* 52:1119, 1995 [PMID 7487564]
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35, 1993 [PMID 7678184]
14. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326:221, 1992 [PMID 1727976]

15. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469, 1995
16. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 25:582, 1994 [PMID 8128511]
17. Kanter MC, Hart RG: Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 41:1015, 1991
18. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, et al: Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 33:267, 1993
19. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 43:32, 1993
20. Ameri A, Bousser MG: Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 10:87, 1992 [PMID 1557011]
21. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: a clinicopathological study. *Stroke* 24:122, 1993 [PMID 8418535]
22. Berlit P: The spectrum of vasculopathies in the differential diagnosis of vasculitis. *Semin Neurol* 14:370, 1994
23. Bogousslavsky J, Pierre P: Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 10:113, 1992
24. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, et al: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 40:1190, 1990 [PMID 2116604]
25. Levine SR, Brust JCM, Futrell N, et al: Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 323:699, 1990 [PMID 2388668]
26. Levy C, Laissy JP, Raveau V, et al: Carotid and vertebral artery dissections: three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 190:97, 1994 [PMID 8259436]
27. Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A, et al: Free protein S deficiency in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 24:224, 1993 [PMID 8421823]
28. Pantoni L, Garcia JH: The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 26:1293, 1995
29. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310:830, 1995 [PMID 7711619]

30. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, et al: Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 344:590, 1994 [PMID 7914965]
31. Warach S, Gaa J, Siewert B, et al: Acute human stroke studies by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37:231, 1995 [PMID 7847864]
32. Hanson SK, Grotta JC, Rhoades H, et al: Value of single-photon emission-computed tomography in acute stroke therapeutic trials. *Stroke* 24:1322, 1993 [PMID 8362425]
33. European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337:1235, 1991
34. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial collaborators. *N Engl J Med* 325:445, 1991
35. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al: Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 266:3289, 1991 [PMID 1960828]
36. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 26:188, 1995 [PMID 7839390]
37. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 25:1901, 1994 [PMID 8073477]
38. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJ, et al: Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 89:2950, 1994
39. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 325:1261, 1991
40. Grotta JC, Norris JW, Kamm B: Prevention of stroke with ticlopidine: who benefits most? TASS Baseline and Angiographic Data Subgroup. *Neurology* 42:111, 1992 [PMID 1734290]
41. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, et al: A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent: effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events. *Arch Intern Med* 152:1376, 1992 [PMID 1627017]
42. UK-TIA Study Group: The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1044, 1991
43. Barnett HJM, Kaste M, Meldrum M, et al: Aspirin dose in stroke prevention: beautiful hypothesis slain by ugly facts. *Stroke* 27:588, 1996
44. Hart RG, Harrison MJG: Aspirin wars: the optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 27:585, 1996 [PMID 8614911]

45. Patrono C, Roth GJ: Aspirin in ischemic cerebrovascular disease: how strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 27:756, 1996
46. Chimovitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al: The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurol* 45:1488, 1995
47. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273:1421, 1995
48. Asplund K: Any progress on progressing stroke? *Cerebrovasc Dis* 2:317, 1992
49. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Effect of blood pressure and diabetes on stroke progression. *Lancet* 344:156, 1994 [PMID 7912765]
50. Rogvi-Hansen B, Boysen G: Intravenous glycerol treatment of acute stroke: a statistical review. *Cerebrovasc Dis* 2:11, 1992
51. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al: Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 52:670, 1995 [PMID 7619022]
52. Shorten GD, Comunale ME: Heparin-induced thrombocytopenia. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 10:521, 1996
53. Chong BH: Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 89:431, 1995
54. Vesentin GP, Ford SE, Scott JP, et al: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93:81, 1994
55. Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 101:502, 1996 [PMID 8948273]
56. Grotta J, Clark W, Coull B, et al: Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke: results of a phase IIa randomized trial. *Stroke* 26:602, 1995 [PMID 7709405]
57. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al: Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 345:578, 1995 [PMID 7776784]
58. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274:1017, 1995 [PMID 7563451]
59. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 346:1509, 1995

60. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al: Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. Arch Neurol 50:855, 1993 [PMID 8352673]
61. Counsell C, Warlow C, Sandercock P, et al: Meeting the need for systematic reviews in stroke care. The Cochrane Collaboration Stroke Review Group. Stroke 26:498, 1995
62. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanraud X, et al: Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Laussane Study. The Laussane Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology 46:1301, 1996
63. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale or atrial septal aneurysm and cryptogenic stroke or TIA. The French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Am Heart J 130:1083, 1995
64. Gautier JC, Durr A, Laseault G, et al: Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. Cerebrovasc Dis 1:193, 1991
65. Regli L, Regli F, Maeder P, et al: Magnetic resonance imaging with gadolinium contrast agent in small deep (lacunar) cerebral infarcts. Arch Neurol 50:175, 1993 [PMID 8431136]
66. Challa VR, Moody DM, Bell MA: The Charcot Bouchard aneurysm controversy: impact of a new histologic technique. J Neuropathol Exp Neurol 51:264, 1992 [PMID 1374793]
67. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, et al: Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 72:195, 1990 [PMID 2295917]
68. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. Ann Neurol 38:45, 1995 [PMID 7611724]
69. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, et al: Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. Neurology 44:133, 1994 [PMID 8290048]
70. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, et al: Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. Ann Neurol 29:658, 1991 [PMID 1842899]
71. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 25:2315, 1994 [see Web link]
72. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, et al: Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:357, 1995
73. Weaver JP, Fisher M: Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management. J Neurol Sci 125:119, 1994 [PMID 7807157]
74. Ostergaard JR: Warning leak in subarachnoid hemorrhage. BMJ 301:190, 1990

75. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF: Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm: a review of the causes. *Stroke* 24:1403, 1993 [PMID 8362440]
76. King WA, Martin NA: Critical care of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 5:767, 1994 [PMID 7827484]
77. Vermeij FH, Hasan D, Vermeulen M, et al: Predictive factors for deterioration from hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 44:1851, 1994 [PMID 7936235]
78. Hasan D, Wijdicks EFM, Vermeulen M: Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 27:106, 1990 [PMID 2301918]
79. Lennihan L, Petty GW, Fink ME, et al: Transcranial Doppler detection of anterior cerebral artery vasospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:906, 1993 [PMID 8350110]
80. Adams HP Jr: Prevention of brain ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin* 10:251, 1992
81. Haley EC Jr, Kassell NF, Alves WM, et al: Phase II trial of tirilazad in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 82:786, 1995
82. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:18, 1990
83. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37, 1990
84. Larson JJ, Tew JM Jr, Tomsick TA, et al: Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients. *Neurosurgery* 36:26, 1995 [PMID 7708164]
85. Zubkov YN, Alexander LF, Smith RR, et al: Angioplasty of vasospasm: is it reasonable? *Neurol Res* 16:9, 1994
86. Gresham GE: Rehabilitation of the stroke survivor. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1992, p 1189
87. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE: Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 333: 1392, 1995 [PMID 7477121]
- 88.** Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 90:1679, 1994

Figuras

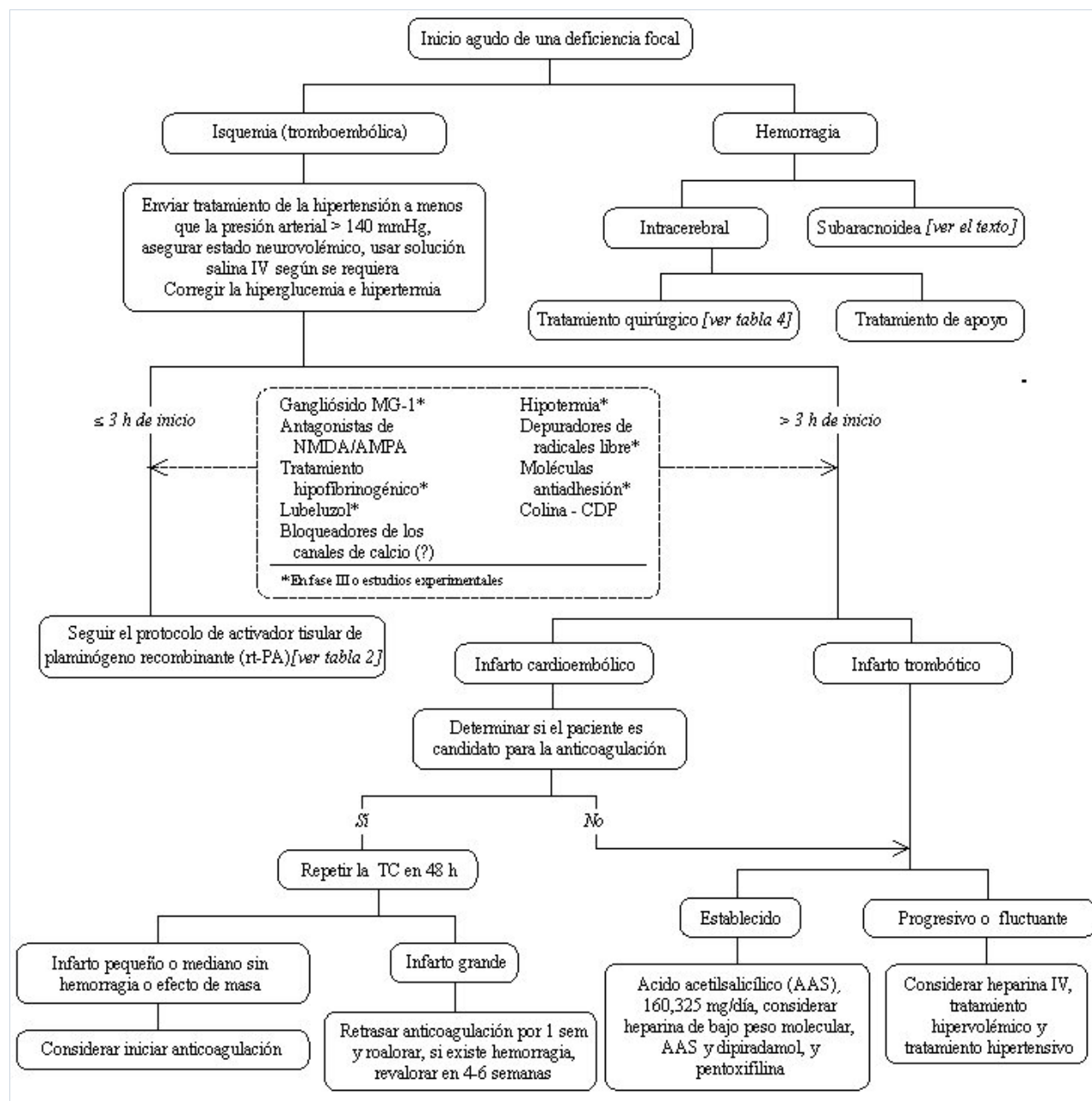


Figura 1 Diagnóstico y tratamiento del evento cerebrovascular. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del evento cerebrovascular.

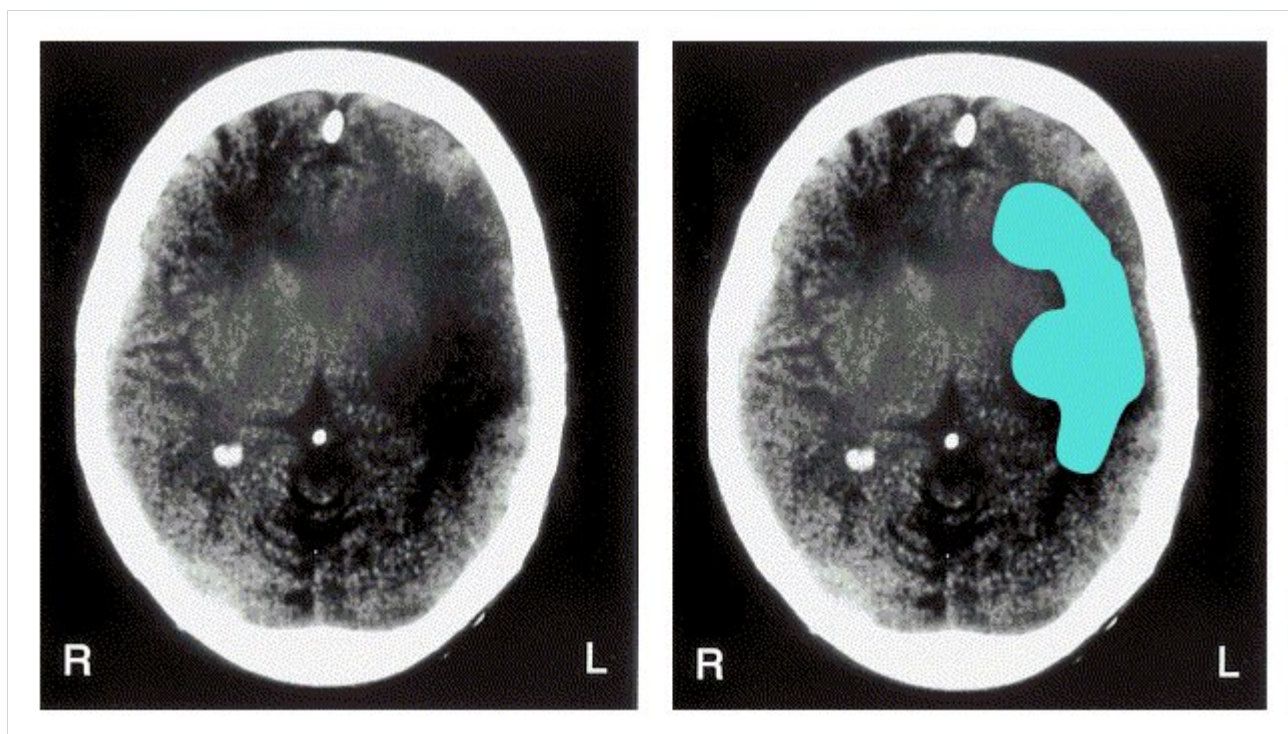


Figura 2 Infarto cerebral: TC Datos obvios de infarto cerebral en la TC. Una TC cerebral muestra un gran infarto cerebral en la región media izquierda, indicado por la hipodensidad o color más oscuro (a); el tamaño del infarto lo indica el color azul (b). Este infarto se asociará con hemiplegia controlateral, hemianopsia homónima y un defecto hemisensorial, los cuales probablemente serán permanentes.

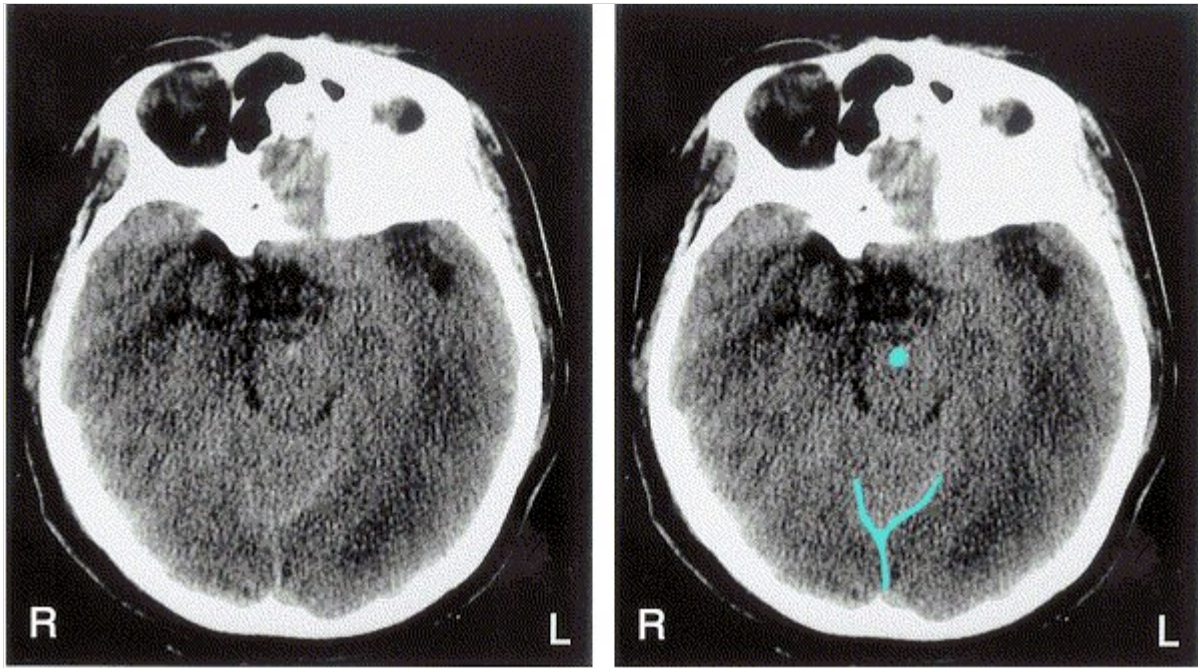


Figura 6 Cambios mínimos en hemorragia subaracnoidea: TC Cambios mínimos en una hemorragia subaracnoidea. La TC muestra una pequeña cantidad de sangre en la cisterna prepontina, indicada como un punto azul, así como sobre la tienda del cerebelo hacia atrás (a). La sangre se muestra en azul (b). Debido a que con frecuencia estas cantidades de sangre pasan desapercibidas, es crítico que cuando la historia sugiere una hemorragia subaracnoidea la TC sea evaluada con cuidado en busca de evidencia sutil de sangrado. Si el estudio no es definitivo, debe realizarse una punción lumbar para excluir hemorragia.

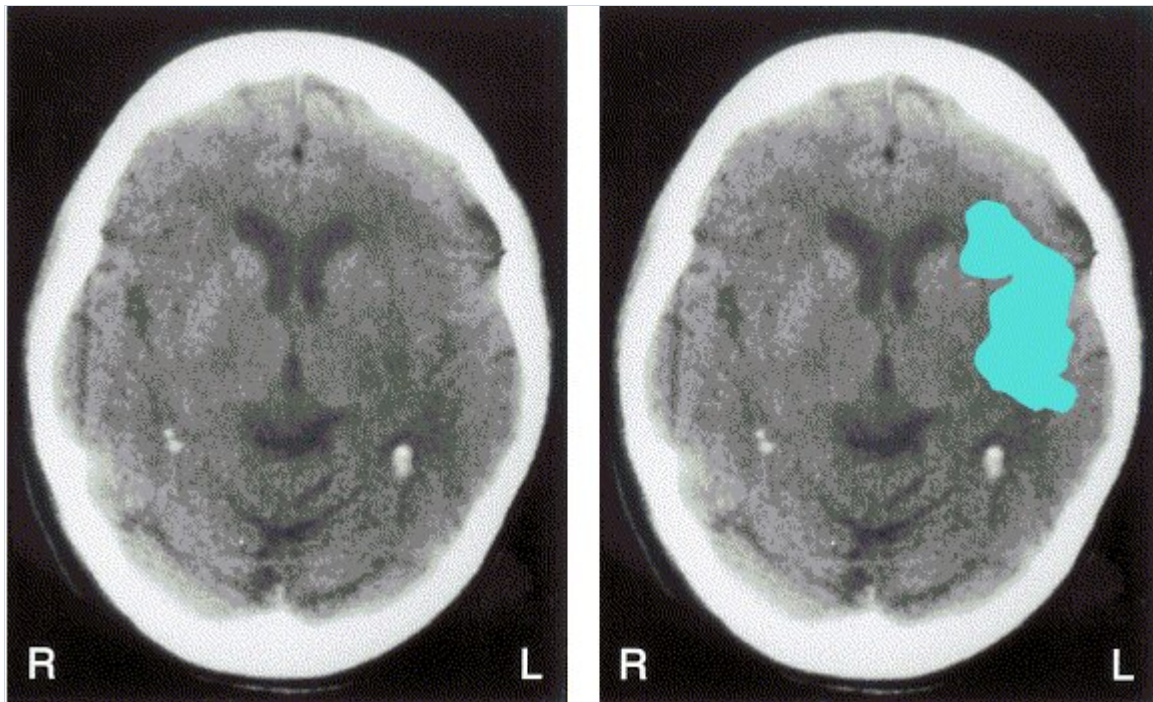


Figura 3 Alteraciones sutiles de un infarto cerebral: TC Alteraciones sutiles de infarto cerebral en la TC (a). La TC cerebral muestra evidencia sutil de un infarto temprano de la arteria cerebral media izquierda, solo con edema, detectado por obliteración de la cisura de Silvio que se observa en el hemisferio cerebral izquierdo (el lado derecho de la tomografía). El edema se muestra en color azul (b). En los pacientes con este dato en las primeras tres horas después de un infarto debe considerarse el uso del agente trombolítico activador tisular del plasminógeno (t-PA) [ver el texto y Figura 1].

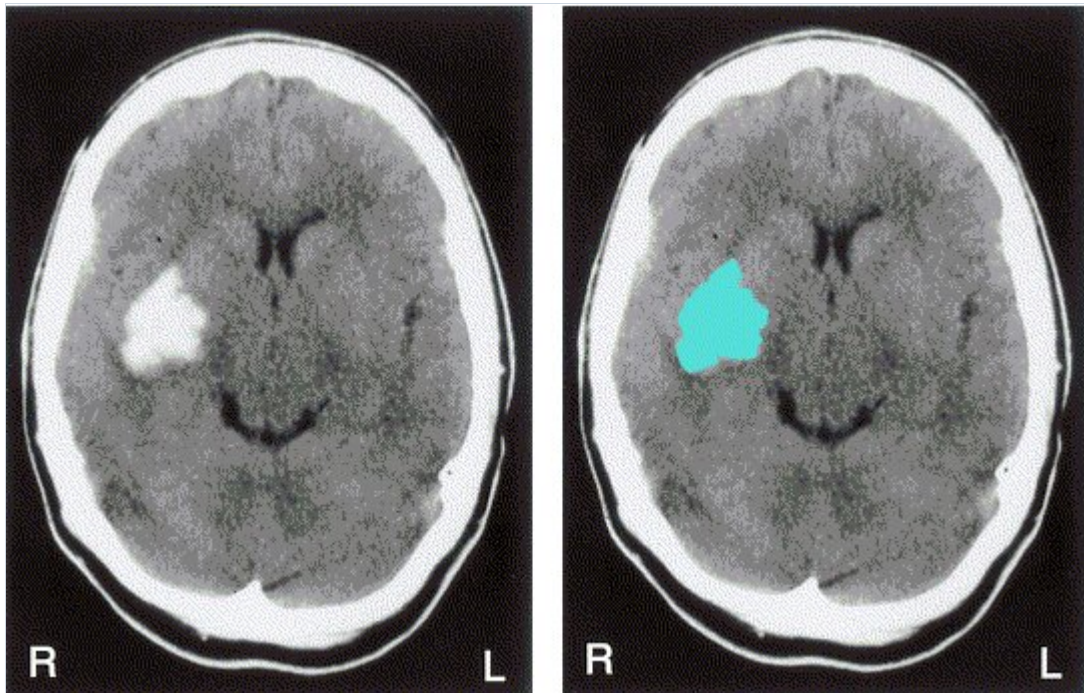


Figura 4 Hemorragia intracerebral: TC Patología clara de una hemorragia intracerebral en la TC. La TC muestra una gran hemorragia putaminal derecha (a), que se muestra en forma esquemática en azul (b) . El criterio para evaluación de los hematomas sigue siendo incierto. Las hemorragias mayores de 80 ml (calculadas por multiplicar la altura, ancho [medido en la TC] y profundidad [por el grosor de los cortes de la TC] de la hemorragia y dividido entre dos) suelen ser mortales. La cirugía parece estar contraindicada, en especial si el paciente está en coma profundo.

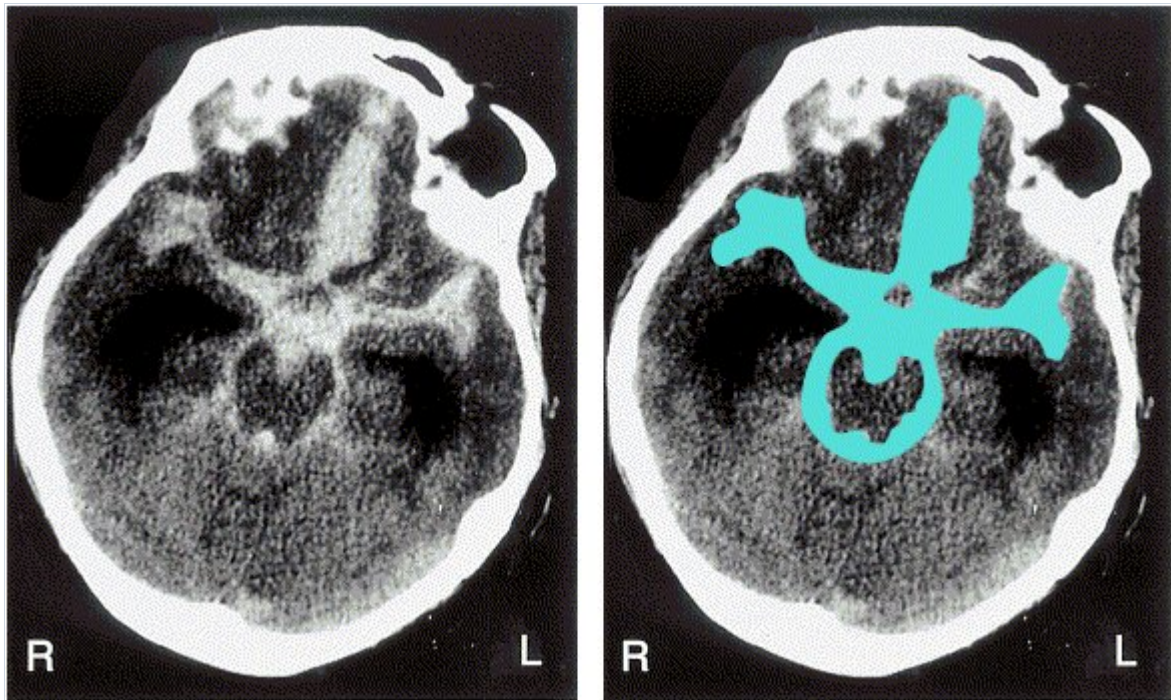


Figura 5 Hemorragia subaracnoidea franca: TC Manifestaciones típicas de hemorragia subaracnoidea. La TC muestra una hemorragia subaracnoidea importante, en la que la sangre se aprecia de color blanco o como aumento en la intensidad de la señal (a). La hemorragia masiva llena el espacio subaracnoideo y delimita la cisura interhemisférica anterior, la fosa temporal lateral, la cisterna supraquiasmática en el centro y la cisterna paramesencefálica hacia atrás. La gran cantidad de sangre se muestra en azul (b). Las hemorragias de esta magnitud suelen ser mortales y los pacientes suelen estar en estado de coma.

V TRAUMATISMO CEREBRAL

DR. ANDRES M. SALAZAR

DRA. DEBORAH L. WARDEN

El traumatismo cerebral es la principal causa de muerte e incapacidad entre los adultos jóvenes en los Estados Unidos, y cuesta a esa nación más de \$39 billones de dólares por año. El conocimiento de la fisiopatología del daño traumático cerebral es uno de los retos más importantes para los neurólogos en la actualidad, pero igual de importantes son la prevención y un mayor conocimiento sobre recuperación y rehabilitación. El traumatismo cerebral se considera en la actualidad como un proceso multidimensional y dinámico. El cuadro patológico evoluciona durante las primeras horas y días después del traumatismo, con frecuencia con una devastadora lesión secundaria, y los aspectos fisiológicos y clínicos de recuperación pueden continuar durante años. Por lo tanto, el clínico debe aplicar el concepto de pronóstico dinámico (i.e., que requiere de revisión periódica) al paciente con lesión craneal, y debe aplicarse un enfoque racional de tratamiento basado en el conocimiento de la patología multidimensional del traumatismo cerebral y de su evolución.

Las lesiones cerebrales pueden ser causadas por varios tipos de traumatismos, incluyendo lesión por aceleración-desaceleración (en la que la aceleración o desaceleración rápida causa que el cerebro se golpee dentro del cráneo), impacto directo sobre el cráneo o penetración por un proyectil u otro cuerpo extraño. Aunque algunos detalles de la patología de estos tipos de traumatismo pueden diferir, el tratamiento a corto y largo plazo son semejantes en la mayoría de los casos.

El traumatismo cerebral se clasifica tradicionalmente por su gravedad [*ver tabla 1*], aunque las definiciones actuales son imperfectas y la distinción entre lesión leve, moderada y severa puede ser difícil en el periodo agudo. Por ejemplo, el manejo a corto plazo de un paciente comatoso con una lesión craneal moderada puede diferir poco de un paciente con una lesión más severa, y un paciente con poca o ninguna pérdida inicial de conciencia puede tener daño más serio e incluso grave, como la formación de un hematoma tardío. Sin embargo, esta distinción suele ser útil para evaluar y tratar al paciente (ver adelante).

Tabla 1 Gravedad de los traumatismos cerebrales				
Gravedad	Calificación de EG al ingreso	Duración de la inconciencia	Duración de la amnesia pos-traumática	TC/IRM
Leve no complicado	13-15	0-20 min	< 24 h	Normal
Leve complicado	13-15	0-20 min	< 24 h	Anormal
Moderado	9-12	< 24 h	> 24 h	Casi siempre anormal
Severo	3-8	> 24 h	Semanas	Anormal

EG- escala de coma de Glasgow

Patogenia

No es raro que un paciente con traumatismo cerebral que al inicio está relativamente estable y despierto en un estado de coma ligero se deteriore con rapidez. Aunque los hematomas tardíos o las contusiones que se expanden que son susceptibles de cirugía son responsables de gran cantidad de estos casos, muchos se relacionan también con edema cerebral no controlado que no mejora con el tratamiento convencional. Durante la última década se ha reconocido que la lesión tardía secundaria a nivel celular es un factor importante que contribuye a este fenómeno y a la pérdida final de tejido después de un traumatismo cerebral. En otras palabras, los cambios patológicos que ocurren en el traumatismo cerebral (ver adelante) pueden deberse menos a la lesión en sí y más a un círculo vicioso no controlado de eventos bioquímicos que se inician por el traumatismo.

Estos eventos bioquímicos incluyen cambios en los metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas, peróxidos de lípidos y a la formación de radicales libres del oxígeno,¹ además de modificaciones en neuropéptidos, electrolitos como calcio y magnesio, neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato,² y en varias cininas y citocinas. Estos eventos pueden causar lesión progresiva en tejido antes viable al alterar la reactividad vascular y producir isquemia, al ocasionar edema cerebral (hiperemia, edema o ambos), al lesionar en forma directa neuronas y células de la glía, al activar macrófagos

que causan lesión neuronal y de la glía, o al favorecer la infección secundaria.

El tratamiento inmediato de un traumatismo cerebral es principalmente de apoyo, y se dirige a minimizar los efectos de la lesión secundaria. Con frecuencia el paciente tiene alteración multisistémica, como cambios en la nutrición, el estado cardiopulmonar,³ las catecolaminas circulantes y la coagulación⁴ que pueden relacionarse en forma directa con la lesión cerebral y tener un gran impacto en el tratamiento.

Durante las dos últimas décadas ha cambiado mucho el concepto de patología de la lesión cerebral cerrada.⁵ En la actualidad se han identificado por lo menos cinco componentes paralelos: (1) hematomas y contusiones focales, (2) lesión axonal difusa, (3) lesión microvascular difusa con pérdida de la autorregulación y edema cerebral agudo, (4) hipoxia-isquemia, y (5) pérdida selectiva de las neuronas del tálamo reticular y del hipocampo, quizá causada por excitotoxinas. Cada componente puede tener un efecto diferente en el paciente, dependiendo del estado previo del enfermo, la gravedad de la lesión, el tratamiento administrado y el tiempo transcurrido desde que ocurrió la lesión. Todos estos cambios patológicos se han reproducido en modelos de animales con lesión de aceleración-desaceleración.

Algunos de estos procesos patológicos, como los hematomas focales o la lesión microvascular con edema cerebral, pueden causar muerte del paciente pronto después de la lesión, mientras que otros, como la lesión axonal difusa y la lesión por excitotoxinas provocan principalmente muerte de grupos neuronales y tienen importancia para la función a largo plazo. Por lo tanto, la evaluación de la eficacia de los tratamientos específicos dependerá de la patología a la que se dirija el tratamiento. Por ejemplo, la supervivencia después del traumatismo cerebral puede ser una buena medida de evolución para analizar la eficacia de agentes que limitan el edema cerebral subagudo, pero no para evaluar agentes con potencial protector de neuronas, como ciertos antagonistas del glutamato y las neurotrofinas.

LESION FOCAL

Las lesiones focales incluyen hematomas intracerebrales, extracerebrales y contusiones focales. Los hematomas son los más comunes después de la aceleración o desaceleración rápidas que ocurren en una caída u otra forma de impacto, en especial en los ancianos. Son especialmente importantes los hematomas tardíos, que pueden ocurrir en pacientes que al inicio parecen tener poco riesgo pero que después se deterioran con rapidez. Los hematomas pequeños pueden manejarse en forma conservadora, pero retrasar la cirugía de los hematomas de gran tamaño por más de cuatro horas después de la lesión aumenta en forma significativa la morbilidad y mortalidad.

Pueden ocurrir contusiones focales bajo el sitio del impacto, pero las localizaciones más frecuentes después de la lesión de aceleración-desaceleración son en los lóbulos orbitofrontal y temporal anterior, sitios en donde el cerebro limita con la base del cráneo. Con frecuencia puede observarse un cuadro clínico y patológico relativamente típico, y las secuelas más graves son alteraciones del comportamiento y cognoscitivas que corresponden a esas áreas del cerebro. Tanto los hematomas como las contusiones pueden sufrir expansión secundaria o provocar hematomas tardíos. Los pacientes con estas lesiones requieren de observación estrecha en el periodo inmediato. Además, los hematomas y las contusiones constituyen factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia postraumática.

LESION AXONAL DIFUSA

La lesión axonal difusa se encuentra entre las causas más importantes de deficiencia neurológica severa y persistente en el traumatismo cerrado, y originalmente fue descrita como una lesión de cizallamiento de zonas en la sustancia blanca hemisférica, el cuerpo calloso y el tallo cerebral.⁶ Cuando es severa se manifiesta clínicamente por pérdida inmediata y prolongada de la conciencia. Pueden observarse hemorragias petequiales en la sustancia blanca o borramiento de la unión sustancia gris y blanca en la imagen por resonancia magnética, en especial en los cortes coronales. Sin embargo, estudios recientes en animales con lesión leve a moderada muestran que la única alteración temprana puede ser la alteración focal en los neurofilamentos y microtúbulos intraxonales en el microscopio electrónico. En la lesión axonal más severa ocurren también cambios focales en la permeabilidad del axolema, con entrada de calcio y alteración extensa del citoesqueleto. Estos cambios causan trastorno del flujo axonal y ruptura subsecuente de los axones, que se observa en el microscopio de luz 24 a 48 horas después. Si es muy grave, la lesión axonal puede causar degeneración walleriana y deaferenciación difusa.⁷

Una implicación clínica de estos datos es la posibilidad de que, en el futuro, se cuente con tratamientos médicos que eviten la disrupción axonal total. Por el momento no se ha demostrado que los bloqueadores de los canales del calcio alteren la progresión de la lesión axonal difusa, pero estudios recientes sugieren que ciertas neurotrofinas, como el factor neurotrófico cerebral (FNC) y quizá el factor de crecimiento semejante a insulina (FCI) pueden atenuarla.⁸ Otro dato importante es que puede ocurrir lesión axonal difusa incluso después del daño cerebral leve y en ausencia de cambios morfológico en cualquier otro elemento vascular, neuronal o glial.⁹ Por lo tanto, algunos de los cambios cognoscitivos que se observan después del traumatismo cerebral leve pueden relacionarse con la lesión axonal difusa.

DAÑO MICROVASCULAR DIFUSO

Recientemente se ha implicado al daño microvascular difuso como un componente importante de la lesión cerebral traumática tanto cerrada como penetrante. Dependiendo de la gravedad de la lesión, los primeros cambios pueden incluir pérdida de la autorregulación cerebral, con menor respuesta a los cambios en la presión de dióxido de carbono y de perfusión e hipertensión sistémica temporal.¹⁰ La pérdida de la autorregulación hace que el cerebro sea especialmente susceptible a fluctuaciones en la presión arterial sistémica, y la hipotensión que en otras ocasiones sería tolerable puede causar daño isquémico en pacientes con lesión traumática. Además, la alteración en la sensibilidad vascular a las catecolaminas circulantes ocasiona vasoconstricción y mayor isquemia focal o lesión por reperfusión.

La patología parece ser bifásica: una alteración temprana y transitoria de la barrera hematoencefálica es seguida de un cambio endotelial seis o más horas después.¹¹ El cambio endotelial incluye la formación de ampollas intraluminales y cráteres que pueden persistir hasta por seis días. Se asocia con inhibición del factor de relajación derivado del endotelio (óxido nítrico) por los radicales libres de oxígeno producidos durante la lesión, y puede ser responsable de la vasoconstricción prolongada con isquemia focal secundaria. Los modelos animales han demostrado que este proceso puede revertirse por la superóxido dismutasa, depurador de radicales libres.

El radical superóxido es una forma reactiva del oxígeno producido en etapas tempranas en la lesión isquémica y traumática tanto en el sistema nervioso central como en otros sitios, y parece tener un papel muy importante en la lesión tisular secundaria¹² [ver figura 1]. Puede ocasionar lesión tisular al combinarse directamente con elementos celulares o formar el radical hidroxilo en presencia de hierro libre. Este último proceso causa peroxidación de lípidos con mayor liberación de ácido araquidónico, iniciando un círculo vicioso en el que la producción de más radicales libres satura los mecanismos naturales de depuración de los mismos. La presencia continua de hierro libre ayuda a catalizar esta reacción en cadena, un dato que proporciona una explicación probable para la toxicidad de la sangre libre en el cerebro.

Figura 1
Generación de radicales de oxígeno

Los agentes farmacológicos empleados para disminuir la formación de radicales libres o para depurar los ya formados incluyen esteroides para inhibir la peroxidación de lípidos, alfa-tocoferol (vitamina E) y sus análogos, quelantes de hierro como desferroxamina, y

enzimas como la superóxido dismutasa. Sin embargo, la literatura actual no apoya el uso de esteroides en pacientes con traumatismo cerebral. Los esteroides no glucocorticoides (los 21-aminoesteroides o lazaroides), que son inhibidores potentes de la peroxidación de lípidos en el laboratorio, han demostrado ser promisorios en modelos animales y en pacientes con hemorragia subaracnoidea, pero en estudios clínicos recientes de fase III uno de estos compuestos, el mesilato de riluzol, no fue benéfico para pacientes con traumatismo cerebral.¹³

La superóxido dismutasa puede constituir un tratamiento eficaz porque depura todos los radicales superóxido independientemente de su origen. En un modelo animal de traumatismo cerebral, prácticamente eliminó los cambios patológicos posdescompresión y disminuyó la mortalidad de 80 a cero por ciento.¹⁴ En un estudio clínico piloto de lesión craneal severa, disminuyó el número de pacientes que fallecieron o entraron a un estado vegetativo del 42 al 20 por ciento,¹⁵ pero un estudio de seguimiento no pudo confirmar estos datos.¹⁶ Se planea realizar un tercer estudio clínico usando superóxido dismutasa recombinante humana.

HIPOXIA-ISQUEMIA

La patología clásica de la hipoxia-isquemia, que afecta principalmente al hipocampo y a las zonas vasculares limítrofes del cerebro, con frecuencia se agrega a las otras características patológicas que son específicas de la lesión cerebral traumática. El cerebro traumatizado es especialmente sensible a la hipoxia-isquemia, y la relación puede ser más que aditiva.¹⁷ Cuando está presente, esta patología, incluyendo el edema cerebral concomitante, es el principal determinante de la supervivencia. La mejoría más significativa en la supervivencia de los pacientes con traumatismo cerebral se debe al reconocimiento de la importancia de este componente y a su prevención, principalmente por medio del entrenamiento de paramédicos y el desarrollo de sistemas de transporte de urgencia.

LESION TALAMICA RETICULAR EXCITOTOXICA

Recientemente se ha demostrado que el núcleo reticular del tálamo y las neuronas del hipocampo que reciben aferencias glutaminérgicas de la corteza orbitofrontal son especialmente vulnerables después de la lesión craneal.¹⁸ Esto se ha encontrado también en modelos animales con lesión craneal leve, lo que sugiere que esta especial vulnerabilidad puede ser la causa de la fatiga y los problemas de atención que se observan con frecuencia en el síndrome posconcusión en humanos. Se ha sugerido una etiología excitotóxica para esta lesión por la aparente preservación del núcleo reticular del tálamo en pacientes con lesión más severa y contusiones orbitofrontales. Además, los estudios han demostrado un aumento transitorio del glutamato en etapas tempranas después de

traumatismo cerebral grave en animales y un efecto protector de los antagonistas del glutamato en la lesión isquémica experimental.

Estos datos sugieren que el uso de antagonistas de glutamato u otros neuroprotectores puede ser útil en el tratamiento a corto plazo de la lesión traumática cerebral leve a moderada. Las intervenciones experimentales dirigidas al mecanismo excitotóxico incluyen el uso de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), con destrorfan, riluzol, memantine y cloruro de magnesio. Estos tratamientos pueden ser más eficaces para prevenir la pérdida neuronal selectiva que para manejar el edema cerebral agudo. Una estrategia neuroprotectora relacionada es la hipotermia sistémica moderada. Un estudio piloto controlado mostró beneficio a largo plazo para pacientes con traumatismo cerebral severo,¹⁹ y en la actualidad se realiza un estudio multicéntrico más extenso.

Tratamiento

MANEJO DE LA LESION LEVE

Los traumatismos cerebrales leves son más comunes que cualquier otro diagnóstico neurológico, excepto la migraña, con una incidencia de 180 por 100,000 personas. Suelen definirse por una escala de coma de Glasgow de 13 a 15 al ingreso [*ver tabla 2*], sin pérdida de la conciencia o con un episodio que duró 20 minutos o menos, y con amnesia postraumática que dura menos de 24 horas [*ver tabla 1*].

Tabla 2 Escala de coma de Glasgow		
Prueba	Respuesta	Calificación
Apertura ocular	Espontánea	4
	Al habla	3
	Al dolor	2
	Ninguna	1
Mejor respuesta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Inapropiada	3
	Incomprensible	2
	Ninguna	1
Mejor respuesta motora (brazo)	Obedece órdenes	6
	Localiza dolor	5
	Respuesta de retiro a dolor	4
	Respuesta de flexión a dolor	3
	Respuesta de extensión a dolor	2
	Ninguna	1

Quizá el elemento más importante en el tratamiento de los pacientes con traumatismo leve es reconocer que las molestias de estos enfermos tienen una causa estructural. Esto se ha confirmado en forma repetida por estudios patológicos de modelos animales y humanos, por neuroimagen (con IRM, tomografía de emisión de positrones [TEP], con tomografía de emisión de fotón único [SPECT] y con magnetoencefalografía), y por electroencefalografía computada. Existe un amplio rango de severidad de la lesión dentro de la categoría de traumatismo cerebral leve.²⁰ Los datos en la tomografía computada y la IRM suelen ser normales, aunque pueden ocurrir fracturas de los huesos del cráneo, contusiones corticales focales, hemorragias petequiales pequeñas y alteración de la unión entre sustancia blanca y gris [ver figura 2]. Los pacientes con una calificación de Glasgow al ingreso de 13 o 14 tienen una incidencia mucho mayor (hasta 28 por ciento) de alteraciones anormales en la TC que los pacientes con calificación de 15. En forma semejante, los enfermos con lesión cerebral leve complicada por contusión cerebral

(alrededor del 20 por ciento) tienen una evolución a seis meses que es más parecida a la de los pacientes con lesión cerebral moderada.²¹

Figura 2a Lesión traumática leve a moderada: IRM y TEP	Figura 2b Lesión traumática leve a moderada: IRM y TEP

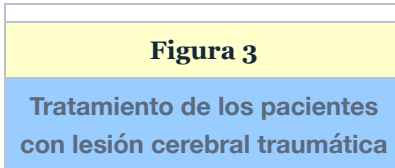
Pueden observarse síntomas posconcusión, que incluyen cefalea, mareo, fatiga y deficiencias cognoscitivas, después de lesiones leves sin pérdida de la conciencia. En general, el pronóstico de recuperación es muy bueno, la mayoría de las secuelas cognoscitivas y somáticas mejoran mucho a los tres meses, y el 85 por ciento de los pacientes no presenta síntomas incapacitantes al año de seguimiento.^{22,23} Es posible que en el pequeño porcentaje de pacientes que tienen síntomas posconcusión e incapacidad por más de un año influyan factores psicogénicos que contribuyan a la persistencia de los síntomas. La intervención temprana, que incluye educación para el paciente y la familia, tratamiento de la cefalea y mareo, y manejo de la fatiga (teniendo como meta el retorno gradual del paciente a su actividad total) puede ser el elemento más importante del tratamiento. Los pacientes que tienen síntomas persistentes de ansiedad y/o depresión requieren un diagnóstico y tratamiento adecuados, de preferencia por un psiquiatra con experiencia en traumatismo cerebral.

MANEJO AGUDO DE LA LESION MODERADA A SEVERA

La *Joint Section on Neurotrauma and Critical Care* (Sección de Neurotraumatología y Cuidados Intensivos de los EUA, n. del t.) y la *American Association of Neurosurgical Surgeons* (Asociación Americana de Neurocirujanos, n. del t.) han desarrollado recientemente una serie de normas para el tratamiento de la lesión traumática cerebral, con base en evidencias actuales, que prometen revolucionar la atención de los pacientes con lesión moderada o severa. En los datos organizados de la literatura, en donde los estudios controlados y aleatorios tuvieron mayor puntuación y las opiniones de especialistas menor, los autores identificaron la certeza clínica, estándares, lineamientos u opciones para 14 temas críticos. Estos incluyen reanimación temprana, vigilancia de la presión intracraneana (PIC), umbral y métodos de tratamiento para la PIC, y uso de manitol, barbitúricos, nutrición, hiperventilación, esteroides y anticonvulsivantes profilácticos. La literatura actual está de acuerdo en que no deben emplearse la hiperventilación agresiva, los esteroides y los anticonvulsivantes profilácticos. En la mayoría de los otros temas se emitió por lo menos una recomendación²⁴ (ver adelante).

Evaluación y reanimación inicial

Es indispensable contar con un equipo organizado para el tratamiento agudo del paciente con traumatismo cerebral, que incluye atención prehospitalaria, en la unidad de cuidados intensivos y posterior. La clave de la evaluación y atención temprana es la identificación del deterioro del paciente a través del uso secuencial de una evaluación estándar como la escala de coma de Glasgow [ver *figura 3*], junto con la búsqueda de deficiencias lateralizadas de la función neurológica y atención cuidadosa a las respuestas pupilares. Debe investigarse la historia clínica, en especial sobre el inicio del estado de coma. Por ejemplo, si un paciente ahora comatoso tuvo un intervalo de lucidez o semilucidez, puede existir una masa que se expande y es menos probable que el daño se deba a lesión axonal difusa.



No puede subestimarse en el traumatismo cerebral la importancia de la reanimación cardiopulmonar. El mantenimiento de la vía aérea y el tratamiento del estado de choque deben ser prioritarios en cualquier paciente traumatizado. La pérdida de la autorregulación cerebral hace que el cerebro tenga mayor riesgo de isquemia cerebral por hipotensión sistémica, y los niveles de hipercarbia tolerados por el cerebro normal pueden causar aumentos marginales críticos en la PIC en el paciente con lesión craneal. La mayoría de las muertes prehospitalarias por traumatismo cerebral parecen ser ocasionadas por falla vascular y respiratoria, una hipótesis que es apoyada por la mejoría importante que se ve en la evolución cuando se cuenta con sistemas de atención de urgencias que incluyen intubación y reanimación tempranas prehospitalarias.

El estado de choque suele ser causado por hemorragia en otra parte del organismo, no en la cabeza. La presión de perfusión cerebral (PPC) debe mantenerse por arriba de 70 mm Hg por medio del control vigoroso de la hipotensión. Deben reponerse los líquidos con solución salina normal o de Ringer lactado, pero en los pacientes con traumatismo cerebral la hidratación debe ser muy cautelosa, con vigilancia de la presión venosa central. No debe administrarse solución glucosada porque es hipotónica y puede aumentar la acidosis láctica y el infarto en el paciente hipóxico-isquémico con hiperglucemia.

Los pacientes con coma por un traumatismo cerebral suelen sufrir hipoxia o hipercarbia,

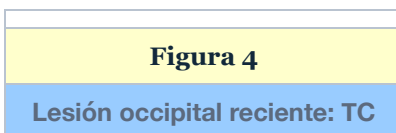
aunque la ventilación parezca normal. Los pacientes que están en coma (con una calificación de Glasgow <8) deben hiperventilarse en forma discreta, intubando si es necesario, para mantener una tensión de bióxido de carbono (PCO_2) de alrededor de 35 mm Hg. La hiperventilación breve a menos de 25 mm Hg puede salvar la vida en pacientes con herniación tentorial inminente. Sin embargo, no se recomienda mantener una hiperventilación crónica con PCO_2 menor de 25 mm Hg porque esto reduce el flujo sanguíneo cerebral y tiene un impacto negativo en la evolución. Debe usarse sedación o parálisis farmacológica cuando se requiera controlar la agitación aguda. La cabeza debe elevarse e inmovilizarse en el plano del organismo para mantener la vía aérea permeable y facilitar el retorno venoso cerebral.

Las pruebas de laboratorio deben incluir una citología hemática completa, mediciones de electrolitos, glucosa, gases en sangre arterial, nivel de alcohol en sangre, pruebas de función hepática y renal y un estudio toxicológico. Además, debido a que las coagulopatías son frecuentes después del traumatismo cerebral, pueden estar indicados otros estudios, como una cuenta plaquetaria, protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina, además de la evaluación del fibrinógeno y sus productos de degradación.

Examen radiológico

La TC ha revolucionado el tratamiento de las lesiones ocupativas en el paciente con traumatismo cerebral y debe realizarse en todos los pacientes con escala de coma de Glasgow menor de 15 y en los que tienen signos focales o amnesia postraumática. Los pacientes comatosos deben ser acompañados por personal capacitado hacia el servicio de radiología porque con frecuencia un paciente estable sufre paro respiratorio o daño cerebral irreversible por un problema simple de la vía aérea durante el traslado.

La TC ha hecho que con frecuencia la radiografía simple sea innecesaria; sin embargo, en pacientes con traumatismo cerebral que están alerta, orientados y sin deficiencias focales puede ser suficiente realizar una radiografía simple y observación, teniendo mejor relación costo-beneficio. La presencia de una fractura en la radiografía aumenta mucho el riesgo de que exista una lesión que requiera cirugía, y está indicado realizar una TC. En cualquier caso, si la TC es normal el médico no debe olvidar la posibilidad de un hematoma de desarrollo tardío [ver figura 4]. La observación sigue siendo un elemento indispensable de la atención, incluso para los pacientes con traumatismo leve.



La IRM promete ser muy útil en el tratamiento a largo plazo del traumatismo moderado a severo, y en especial para demostrar patología cerebral en pacientes con lesiones leves. Sin embargo, no es práctica ni tiene adecuada relación costo-beneficio en los pacientes con estado de coma agudo.

Unidad de cuidados intensivos y vigilancia de la presión intracraneana

Después de que una lesión ocupativa ha sido tratada con cirugía o se ha excluido esta posibilidad, el paciente comatoso debe manejarse en una UCI. El principal objetivo del tratamiento consiste en evitar lesiones secundarias. En general, se aplican los mismos principios de tratamiento de la fase inicial (ver antes) durante esta etapa, pero en la UCI es más factible tener una vigilancia más estrecha. Como antes, la organización, entrenamiento y adherencia a principios relativamente simples de tratamiento son la base de la atención.

Es posible que el parámetro más sensible para vigilar al paciente con traumatismo cerebral grave sea la PIC, que correlaciona en forma significativa con la evolución. En un estudio reciente, los pacientes tuvieron una supervivencia de 92 por ciento cuando se controló la PIC, comparado con 17 por ciento cuando no. Los lineamientos actuales recomiendan que se vigile la PIC en los pacientes comatosos en los que la TC da resultados anormales y en los que tienen TC normal y dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 40 años, postura motora o una presión sistólica menor de 90 mm Hg. La técnica de vigilancia especial dependerá del neurocirujano y del equipo disponible. Se recomienda colocar un catéter intraventricular, aunque también pueden emplearse los nuevos transductores epidurales o subdurales de fibra óptica.

Las medidas estándar actuales para controlar la PIC elevada son indispensables cuando existen síntomas de PIC aumentada. Estas incluyen sedación, parálisis, hiperventilación controlada, manitol y otros osmóticos, drenaje ventricular y coma barbitúrico [ver tabla 3] y suelen aplicarse en forma secuencial para mantener la PIC en menos de 20 mm Hg. Como norma se recomienda que se administre manitol en bolos intermitentes de 0.25 a 1.0 g/kg cada cuatro horas según sea necesario, pero la osmolaridad sérica debe mantenerse por debajo de 320 por la posibilidad de falla renal. Se recomienda el uso de una sonda de Foley para vigilar la diuresis y ayudar a mantener la euvolemia por medio del reemplazo adecuado de líquidos. Recientemente se ha demostrado que el coma barbitúrico mejora en forma significativa la evolución en pacientes menores de 45 años con PIC no controlada por otros medios, y esta medida es el último recurso que se recomienda como manera no quirúrgica de controlar la PIC. El coma barbitúrico es inducido con pentobarbital en una dosis inicial de 10 mg/kg I.V. durante 30 minutos, y deben mantenerse concentraciones séricas a 3 a 4 mg/dl con dosis de alrededor de 1 mg/kg/hr. Aunque el uso de esteroides en los pacientes con traumatismo cerebral agudo

sigue siendo muy frecuente, la literatura actual acepta que estos agentes no deben usarse para neuroprotección o control de la PIC en pacientes con lesión traumática severa.

Tabla 3 Manejo de la presión intracraneana

<i>Tratamiento</i>	<i>Dosis</i>
Sedación (con morfina)	Según se requiera
Parálisis (con pancuronio)	Según se requiera
Hiperventilación	Hasta una PaCO ₂ de 35 mm Hg (<25 mm Hg solo por periodos breves si es necesario)
Manitol	0.25-1.0 g/kg c 4 hSegún se requiera
Drenaje ventricular	Según se requiera
Coma barbitúrico (con Pentobarbital)	Dosis de impregnación de 10 mg/kg, después 1 mg/kg/h

PCO₂ - tensión de bióxido de carbono

Al usar estas medidas el clínico no debe olvidar la posibilidad de que ocurra elevación progresiva de la PIC por lesiones que requieran cirugía, como un hematoma tardío o hidrocefalia. En forma semejante, las crisis convulsivas, la hiponatremia y los problemas de la vía aérea aumentan la PIC.

Manejo de la inquietud

Los pacientes con traumatismo cerebral con frecuencia presentan inquietud durante el periodo de recuperación inmediata. En forma paradójica, los medicamentos que suprimen la función del SNC (v.gr., los neurolépticos y las benzodiacepinas) se usan con frecuencia para tratar esta inquietud en pacientes con deterioro de la función neurológica. Cuando los pacientes requieren ser tranquilizados por su propia seguridad y la del personal, las benzodiacepinas deben ser la primera elección (v.gr., loracepam, 1 a 2 mg V.O. o I.M., o clonacepam, 0.5 a 2.0 mg V.O.), juntos o combinados con carbamacepina, aunque pueden causar desinhibición en algunos pacientes con lesión cerebral. Los neurolépticos (v.gr., molindona, 10 mg V.O., b.i.d., o haloperidol, 1 a 5 mg V.O., I.M. o I.V.) son menos deseables porque pueden causar efectos extrapiramidales, acatisia (una sensación subjetiva de inquietud que puede prolongar la agitación), o

ambos. Además, los modelos animales sugieren que los neurolépticos pueden tener un efecto negativo a largo plazo sobre la recuperación.²⁵

Los agonistas de dopamina, como la amantadina y la bromocriptina, se han usado con éxito en la inquietud poscoma causada por alteración de las vías dopaminérgicas y de otras vías ascendentes monoaminérgicas. En los pacientes con confusión prolongada deben considerarse también otras causas posibles, como efectos adversos de los medicamentos, infecciones, desequilibrio electrolítico y baja tensión de oxígeno (PO₂).

SECUELAS NEUROPSIQUIATRICAS

Desde hace tiempo se conoce la importancia de las secuelas neuropsiquiátricas de los traumatismos cerebrales, tanto sociales como de tipo laboral.^{26,27} El lenguaje y comportamiento inadecuados pueden ser frecuentes, en especial cuando el paciente tiene menor capacidad de auto juicio. A largo plazo, las alteraciones neurológicas no son tan problemáticas para el paciente y su familia como los trastornos de personalidad y comportamiento. El manejo adecuado de las secuelas de comportamiento disminuye la tensión tanto para el paciente como para quienes lo cuidan.

Estudios preliminares han observado que las alteraciones psiquiátricas e intelectuales aumentan si la duración de la amnesia postraumática se incrementa de menos de una hora a más de siete días. Es especialmente frecuente el comportamiento inadecuado asociado con conexiones aberrantes a nivel frontal, temporal y límbico (v.gr., escaso juicio social, irritabilidad y mal control de impulsos), incluso en pacientes en los que los estudios de imagen no muestran patología focal. El daño al circuito frontal-tálamo reticular puede causar fatiga y alteraciones frecuentes del sueño.

Depresión

Los estudios muestran en forma consistente un 25 a 50 por ciento de incidencia de depresión después de un traumatismo cerebral. En un estudio, del 75 por ciento de los pacientes que no estaban deprimidos en la entrevista inicial, el 25 por ciento desarrolló depresión durante el primer año de seguimiento, y la duración promedio de la misma en toda la muestra fue de cuatro a cinco meses.²⁸ Los pacientes refieren con frecuencia desesperanza, pérdida del interés en las actividades habituales, autodesaprobación, falta de energía y falta de confianza en sí mismos. Los síntomas de ansiedad pueden ser importantes, especialmente en los primeros seis meses después de la lesión.

Muchos trabajos sobre eventos cerebrovasculares y traumatismo cerebral sugieren que la depresión tiene una base neurológica. Los pacientes con depresión aguda por un traumatismo cerebral con frecuencia tienen lesiones en la región anterior izquierda en la

TC, mientras que los pacientes con mezcla de ansiedad y depresión tienen más lesiones en el hemisferio derecho, mayor duración de la depresión y peor evolución psicosocial.²⁸ La incidencia de depresión, su duración y sus síntomas asociados, como ansiedad, pueden relacionarse con la localización y lateralidad de la patología cerebral.

Los antidepresivos están indicados en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad y depresión concomitantes postraumatismo cerebral. Se prefieren los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) fluoxetina, sertraline y paroxetina porque son más seguros y fáciles de administrar y porque no causan efectos colinérgicos indeseables. También pueden emplearse antidepresivos tricíclicos, la desipramina y la nortriptilina tienen menos efectos anticolinérgicos y antihistamínicos. Un nuevo antidepresivo, el venlafaxine, es tanto serotoninérgico como dopaminérgico, y quizá sea benéfico porque se ha sugerido que la lesión de las vías dopaminérgicas ascendentes contribuye a las deficiencias en atención y concentración. Aunque los estimulantes como el metilfenidato y la dextroanfetamina se han usado en pacientes con traumatismo cerebral principalmente para tratar las dificultades de atención, también pueden emplearse para el manejo de la depresión o para aunarse al efecto antidepresivo de los ISRS o tricíclicos. El bupropión solo debe administrarse con gran precaución en pacientes con lesión cerebral porque puede disminuir el umbral convulsivo.

Ansiedad

En los pacientes con traumatismo cerebral ocurren trastornos de ansiedad, solos o en combinación con depresión, que suelen tratarse con ISRS, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas o buspirona. Al igual que los antidepresivos, la buspirona tiene un periodo de latencia de dos a tres semanas hasta que alcanza su efecto terapéutico completo. Los pacientes con fobias se tratan mejor con la combinación de terapia cognoscitiva y de comportamiento y benzodiazepinas. Pueden ocurrir síntomas de estrés postraumático, que son más comunes en pacientes con traumatismos leves. Los periodos más largos de amnesia postraumática, en los que no se establece una memoria explícita de los eventos, pueden proteger contra el desarrollo de pesadillas y pensamientos inquietantes sobre el traumatismo.

Irritabilidad y agresión

Ocurre irritabilidad en más del 50 por ciento de los pacientes durante los primeros seis meses posteriores a la lesión. Las conductas agresivas en estos pacientes tienden a ser verbales y breves, precipitadas casi siempre por provocaciones aparentemente sin importancia. Los pacientes pueden arrepentirse y justificarse después, pero no son capaces de evitar exabruptos posteriores. Puede presentarse irritabilidad y agresión en pacientes sin historia de este comportamiento, y estas alteraciones se han atribuido a

desinhibición causada por disfunción del sistema frontal y a posible lesión de las estructuras límbicas e hipotalámicas.³⁰ Puede existir menor transmisión de serotonina, y se han observado niveles bajos de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo de sujetos violentos e impulsivos. Se ha reportado el uso de anticonvulsivantes, litio, buspirona, betabloqueadores, ISRS y estimulantes para disminuir la magnitud de la agresión.³¹

Defectos de atención

Estudios de casos han comprobado que los estimulantes dextroanfetamina y metilfenidato mejoran la atención y concentración, y se usan con frecuencia en pacientes seleccionados. En la actualidad se realiza un estudio extenso controlado con placebo y aleatorio sobre la administración de metilfenidato durante los primeros meses después de la lesión.

EPILEPSIA POSTRAUMÁTICA

El riesgo de epilepsia en pacientes con traumatismo craneal cerrado es relativamente pequeño: dos a cinco por ciento de todos los pacientes y 10 a 20 por ciento en casos de lesión severa.³² Algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de crisis convulsivas en pacientes con fracturas de cráneo deprimidas (15 por ciento), hematomas (31 por ciento) y lesiones penetrantes (50 por ciento).³³ En todos los casos el riesgo disminuye con el tiempo. Aunque el riesgo relativo de desarrollar epilepsia 10 a 15 años después de la lesión penetrante es aún 25 veces más alto que en la población normal de edad semejante, el 95 por ciento de los pacientes con lesiones craneales penetrantes no tendrán nunca crisis convulsivas si no las han presentado en los primeros tres años después de la lesión.

Debido a que la mayoría de los pacientes con epilepsia postraumática después de la primera semana poslesión tendrán crisis recurrentes por algún tiempo, está indicado el tratamiento anticonvulsivante en los casos bien demostrados. Sin embargo, existe controversia respecto al uso de anticonvulsivantes para prevenir la epilepsia postraumática. Estudios recientes controlados y aleatorios han demostrado que el uso de fenitoína, fenobarbital o carbamacepina no previene el desarrollo de epilepsia postraumática después de la primera semana poslesión.³⁴ Por lo tanto, en la actualidad se recomienda como tratamiento estándar que no se usen estos medicamentos para prevenir la epilepsia en pacientes que no han tenido crisis. En este momento se realiza un estudio sobre el uso de valproato. En vista de la sensibilidad del cerebro con una lesión traumática aguda a una lesión secundaria por una crisis de gran mal, los autores recomiendan el uso rutinario y por tiempo breve (una a dos semanas después de la lesión) de fenitoína o carbamacepina en los pacientes con traumatismo cerebral y riesgo alto. La carbamacepina puede ser el medicamento de elección porque ayuda a controlar la

inquietud en algunos pacientes.

Las evidencias sugieren que la peroxidación de lípidos catalizada por hierro puede mediar en parte el desarrollo de epilepsia postraumática, y los inhibidores de esta peroxidación, como la metilprednisolona y el alfa-tocoferol, evitar la epilepsia inducida por hierro en animales.³⁵ Con base en estos datos se planea realizar un estudio controlado sobre profilaxis con alfa-tocoferol.

Evolución a largo plazo y rehabilitación

El cerebro de los adultos jóvenes tiene una capacidad impresionante para compensar muchos aspectos de la lesión. Aunque las incapacidades como hemiparesia, crisis convulsivas y ciertos trastornos del lenguaje pueden parecer dramáticas al inicio, las alteraciones más complejas a largo plazo son los defectos cognoscitivos, de atención y, en especial, los cambios de comportamiento, que con frecuencia persisten después del traumatismo cerebral.

Los factores que predicen la evolución son importantes para que el paciente, sus familiares y los encargados de atenderle comprendan el proceso de recuperación y planeen su atención. Son factores predictores tempranos de buena evolución la mayor inteligencia previa a la lesión, la juventud y la lesión de poca gravedad [ver *tabla 1*]. Trabajos recientes sugieren que ciertos genotipos pueden influir también en la evolución. Un estudio reciente sugiere que el antecedente de traumatismo cerebral aumenta el riesgo de demencia de Alzheimer solo en personas con el genotipo de apolipoproteína E4.³⁶

La mejor medida de evolución global a largo plazo parece ser el retorno al trabajo, que correlaciona con la calidad de vida percibida. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes que sobreviven a un traumatismo cerebral severo eventualmente regresan a su trabajo. En un estudio extenso y multidisciplinario de sobrevivientes a lesiones craneales penetrantes, la presencia de siete factores predijo en forma significativa el desempleo: hemiparesia, epilepsia, pérdida de los campos visuales, pérdida de memoria verbal, pérdida de memoria visual, problemas psicológicos y comportamiento agresivo. Debido a que estos factores representan diferentes dominios de función cerebral y fueron relativamente equipotentes en el modelo, fue el número de dominios alterados, y no el deterioro de uno en particular, el predictor del desempleo: la presencia de alteración en más de tres dominios disminuyó en forma muy importante la tasa de empleo. Por lo tanto, el cerebro parece compensar parte de la lesión empleando los dominios funcionales aún intactos.³⁷

Durante la década pasada, coincidiendo con el mayor pago por terceras partes, el campo de la rehabilitación después de un traumatismo cerebral ha progresado mucho. Aunque

se dispone de gran cantidad de tipos de tratamiento, incluyendo estimulación del coma, rehabilitación cognoscitiva, terapia de lenguaje, terapia ocupacional y terapia recreativa, su uso ha sido empírico, y estas intervenciones en ocasiones costosas no han sido evaluadas científicamente para determinar su eficacia y adecuada relación costo-beneficio, como se hace con otros tratamientos novedosos en otros campos de la medicina. Sin embargo, la literatura disponible sobre modelos animales apoya los efectos benéficos que tiene el entrenamiento cerebral después de la lesión. Aunque existe consenso sobre los beneficios de algunas formas de rehabilitación para pacientes con traumatismos cerebrales, aún se debaten aspectos como el tipo, intensidad y duración de la rehabilitación. No existen estudios extensos aleatorios y controlados que evalúen este aspecto, en parte por el sentir de los especialistas de que la intervención ayuda a la recuperación. Por lo tanto, aún queda pendiente distinguir el proceso natural de recuperación cerebral de la recuperación debida al tratamiento.

Los objetivos del tratamiento deben ser recuperar la independencia e integrar al paciente a la comunidad dentro de sus limitaciones y prevenir los comportamientos de mala adaptación, y no solo tratar deficiencias específicas solo porque existen. Con demasiada frecuencia los recursos disponibles para el paciente se agotan durante las fases tempranas de la lesión en la evaluación y tratamiento de deficiencias que de todos modos mejorarán o que tienen poca importancia para el objetivo final de independencia. En ocasiones se omiten por motivos legales o administrativos intervenciones que pueden tener mejor relación costo-beneficio, como el entrenamiento en la toma de decisiones u otras destrezas de reintegración a la comunidad, así como ciertas formas de modificación del comportamiento.

Bibliografía

1. Hall ED, Braughler JM: Central nervous system trauma and stroke: n. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 6:303, 1989
2. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, et al: The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 244:798, 1989
3. Clifton G, Robertson C, Grossman R. Management of the cardiovascular and metabolic responses to severe head injury. *Central Nervous System Trauma Status Report*. Becker D, Povlishock J, Eds. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1985, p 139

- 4. Kaufman H, Mattson J: Coagulopathy in head injury .Central Nervous system Trauma Status Report. Becker D, Povlishock J, Eds. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1985, p 187**
- 5. Hume Adams J, Graham DI, Gennarelli TA: Contemporary neuropathological considerations regarding braindamage in head injury . Central Nervous System Trauma Status Report. Becker D, Povlishock J, Eds. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 1985, p 65**
- 6. Gennarelli T A, Thibault LE, Adams JH, et al: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. Ann Neurol 12:564, 1982**
- 7. Povlishock JT: Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. Brain Pathol 2:1, 1992**
- 8. Hayes R, Yang K, Whitson J, et al: Cytoskeletal derangements following CNS injury: modulation by neurotrophic gene transfection. J Neurotrauma 12:933,1995**
- 9. Blumbergs P, Scott G, Manavis J, et al: Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector sorting method in mild and severe closed head injury. J Neurotrauma 12:565,1995**
- 10. Proctor HJ, Paladino GW, Fillipo D: Failure of autoregulation after closed head injury: an experimental model. J Trauma 28:347, 1988**
- 11. Maxwell WL, Irvine A, Adams JH, et al: Response of cerebral microvasculature to brain injury .J Pathol155:327 , 1988**
- 12. Ikeda Y, Long DM: The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. Neurosurgery 27:1,1990**

- 13. Marshall L, Marshall S: Pitfalls and advances from the International Tirilazad Trial in moderate and severe head injury. J Neurotrauma 12:929,1995**
- 14. Schettini A, Lippman RH, Walsh EK: Attenuation of decompressive hypoperfusion and cerebral edema by superoxide dismutase. J Neurosurg 71:578,1989**
- 15. Muizelaar JP, Marmarou A, Young HF, et al: Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase: a phase II trial. J Neurosurg 78:375, 1993**
- 16. Muizelaar JP: Personal communication, 1995**
- 17. Ishige N, Pitts LH, Hashimoto T, et al: Effect of hypoxia on traumatic brain injury in rats: changes in neurological function, electroencephalograms, and histopathology (pt 1). Neurosurgery 20:848,1987**
- 18. Ross DT, Graham DI, Hume Adams J: Selective loss of neurones from the thalamic reticular nucleus following severe human head injury. J Neurotrauma 10:151,1993**
- 19. Clifton G: Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury: a review and update. J Neurotrauma 12:923, 1995**
- 20. Culotta V, Sementilli M, Gerold K, et al: Clinicopathological heterogeneity in the classification of mild head injury. Neurosurgery 38:245, 1996**
- 21. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM: Mild head injury classification. Neurosurgery 27:422,1990**
- 22. Alexander MP: Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. Neurology 45:1253,1995**
- 23. Levin HS, Mattis S, Ruff RM, et al: Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study. J Neurosurg 66:234, 1987**

- 24.** Narayan R: Development of guidelines for the management of severe head injury .J Neurotrauma 12:907, 1995
- 25.** Feeney DM, Gonzalez A, Law W A: Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury . Science 217:855, 1982
- 26.** Silver J, Yudofsky S, Hales R: Neuropsychiatry of Traumatic Brain Injury. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994
- 27.** Lishman W: Head injury. Organic Psychiatry. Lishman W, Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, 1987, p 137
- 28.** Jorge RE, Robinson RG, Starkstein SE, et al: Influence of major depression on 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. J Neurosurg 81:726,1994
- 29.** Warden D, Labbate L, Sajavaar A, et al: Post-traumatic stress disorder in head injury with amnesia for the trauma. J Neuropsychiatry Clin Neurosci (in press)
- 30.** Grafman J, Schwab K, Warden D, et al: Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. Neurology (in press)
- 31.** Mooney GF, Haas LJ: Effect of methylphenidate on brain injury-related anger. Arch Phys Med Rehabil 74:153, 1993
- 32.** Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al: Seizures after head trauma: a population study (pt 1). Neurology 30:683,1980
- 33.** Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, et al: Epilepsy after penetrating head injury: I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. Neurology 35:1406,1985

34. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al: A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 323:497,1990
35. Levy SL, Burnham WM, Bishai A, et al: The anticonvulsant effects of vitamin E: a further evaluation. *Can J Neurol Sci* 19:201,1992
36. Mayeux R, Ottman R, Maestre B, et al: Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease (pt 1): *Neurology* 45:555,1995
37. Schwab K, Grafman I, Salazar AM, et al: Residual impairments and work status 15 years after penetrating head injury: report from the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 43:95, 1993

Figuras

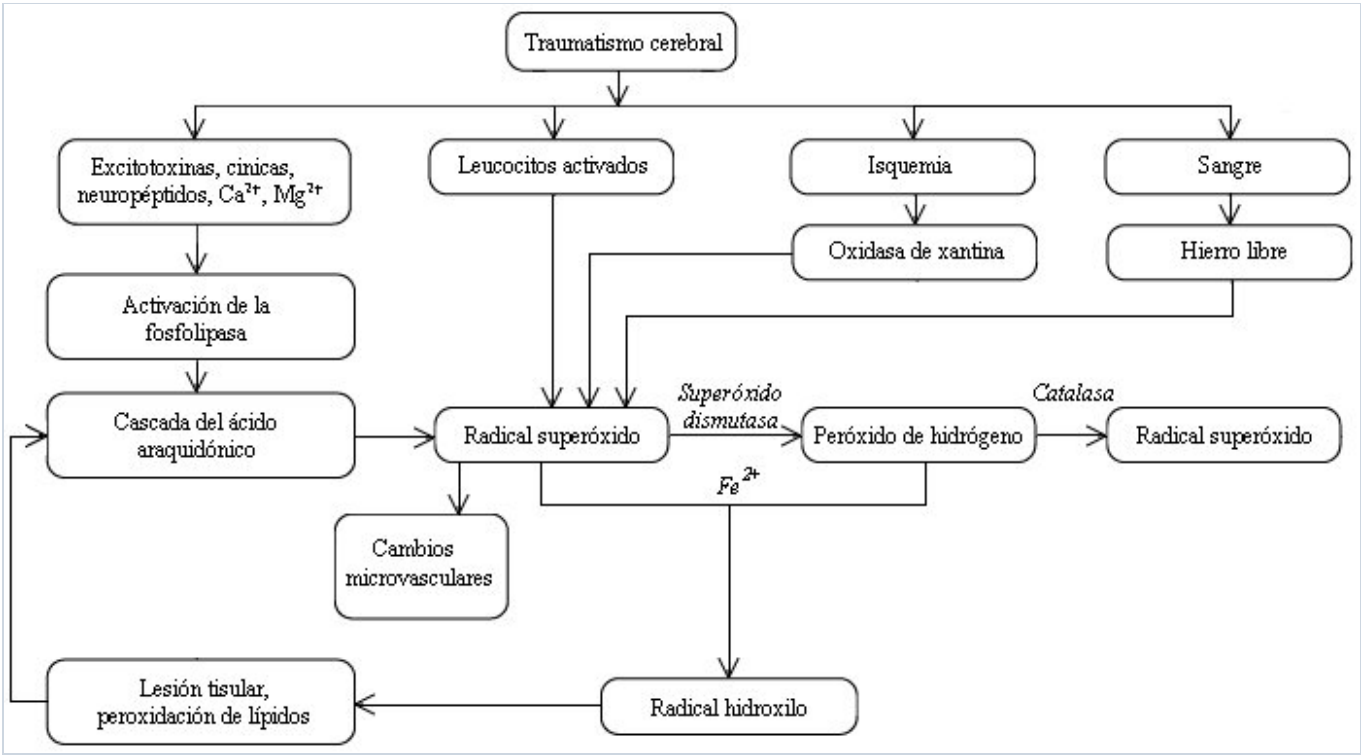


Figura 1 Generación de radicales de oxígeno Generación de radicales de oxígeno después del traumatismo cerebral.



Figura 2a Lesión traumática leve a moderada: IRM y TEP (a) Imagen de resonancia magnética de un hombre de 25 años de edad con traumatismo cerebral leve a moderado e irritabilidad, labilidad en el afecto, agresividad y episodios de descontrol ocasionales residuales. Al inicio parece normal, pero en un escrutinio más detallado se observa borramiento de la unión entre sustancia blanca y gris en el lóbulo temporal izquierdo. (b) Tomografía de emisión de positrones que confirma disminución del metabolismo en el lóbulo temporal izquierdo.

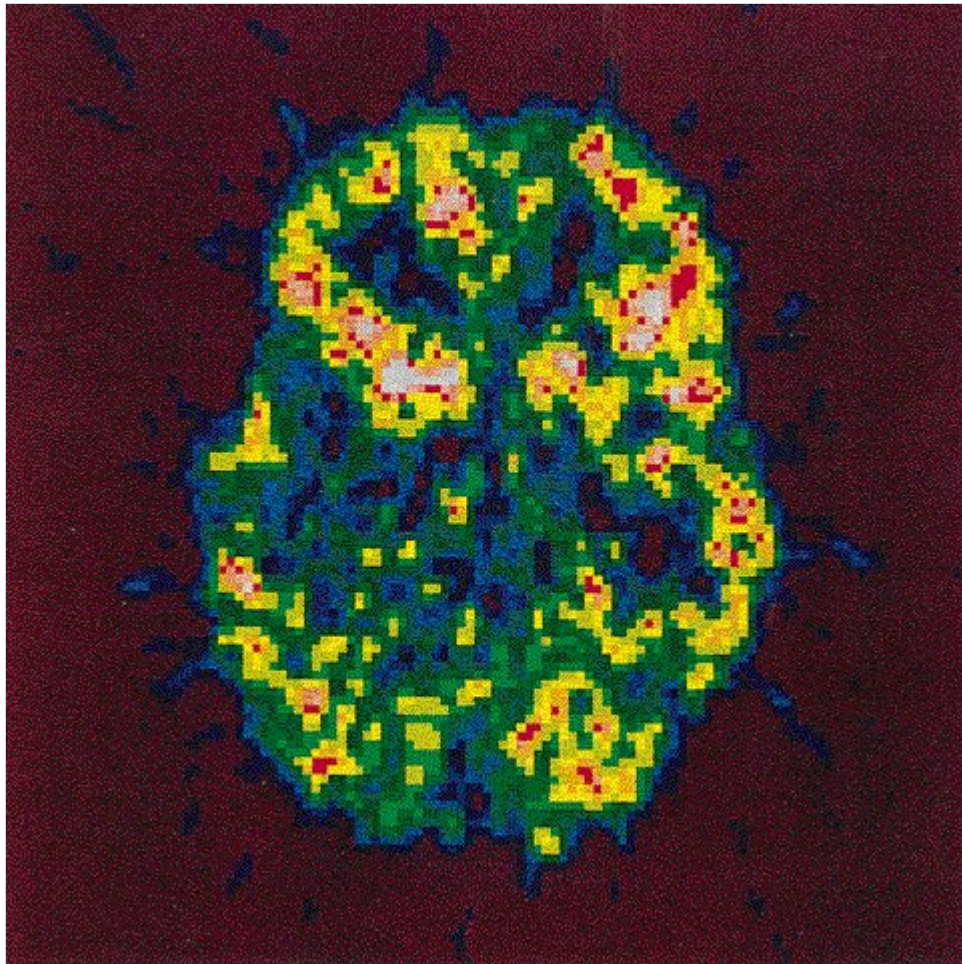


Figura 2b Lesión traumática leve a moderada: IRM y TEP (a) Imagen de resonancia magnética de un hombre de 25 años de edad con traumatismo cerebral leve a moderado e irritabilidad, labilidad en el afecto, agresividad y episodios de descontrol ocasionales residuales. Al inicio parece normal, pero en un escrutinio más detallado se observa borramiento de la unión entre sustancia blanca y gris en el lóbulo temporal izquierdo. (b) Tomografía de emisión de positrones que confirma disminución del metabolismo en el lóbulo temporal izquierdo.

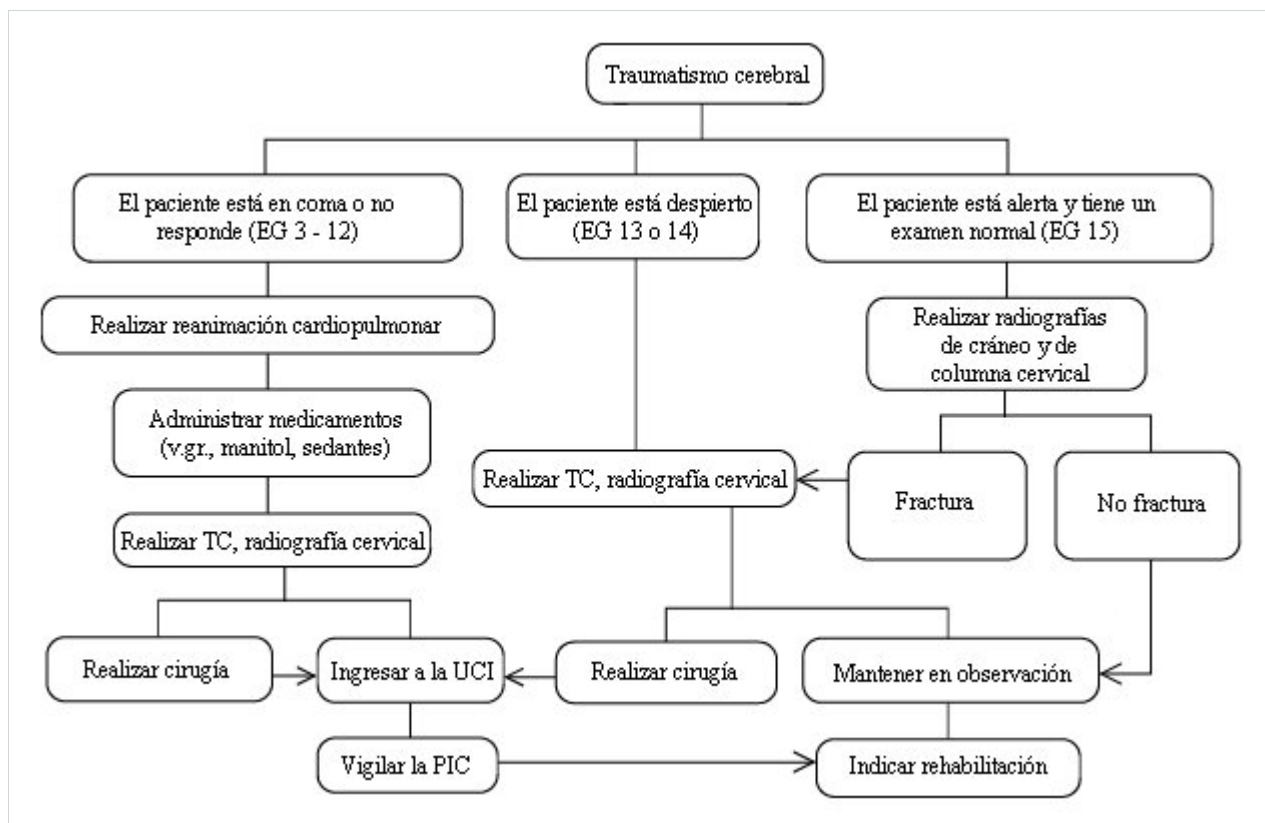


Figura 3 Tratamiento de los pacientes con lesión cerebral traumática Algoritmo de tratamiento para pacientes con traumatismo cerebral. EG se refiere a escala de coma de Glasgow y PIC a presión intracraneana.



Figura 4 Lesión occipital reciente: TC Esta tomografía computada de un hombre de 19 años con antecedente de una lesión craneal y una lesión occipital aguda muestra la lesión antigua, la desviación consecuente de la línea media y un hematoma epidural (flecha) causado por la lesión reciente.

VI NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. JEROME B. POSNER

Las neoplasias pueden dañar al sistema nervioso en tres formas: las células del sistema nervioso central o periférico pueden volverse cancerígenas,¹⁻³ tumores localizados fuera del sistema nervioso (i.e., neoplasias sistémicas) pueden dar metástasis a estructuras neurales,^{3,4} y cánceres sistémicos pueden causar disfunción neurológica de modo indirecto^{3,4} [ver *tabla 1*]. Este capítulo se enfoca a los tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso, aunque se mencionan algunos efectos no metastásicos del cáncer sobre el sistema nervioso.

Tabla 1 Formas de daño de las neoplasias del sistema nervioso

<i>Forma de daño</i>	<i>Ejemplos</i>
Tumores primarios	• Cerebro, médula espinal y meninges • Gliomas • Meningiomas • Nervios craneales y periféricos • Schwannomas (neurilemomas) • Neurofibromas • Otras estructuras craneales • Hipófisis • Región pineal
Tumores metastásicos	• Estructuras intracraneanas (por lo general cerebro) • Médula espinal (casi siempre epidural) • Leptomeninges • Nervios periféricos
Efectos no metastásicos	• Trastornos vasculares • Infecciones • Trastornos metabólicos y nutricionales • Efectos colaterales del tratamiento • Síndomes paraneoplásicos

Tumores primarios del sistema nervioso

EPIDEMIOLOGIA

Pueden desarrollarse tumores tanto en el cerebro como en la médula espinal, en especial en las células de la glía, las meninges y las estructuras asociadas, como la hipófisis y la glándula pineal. En 1994 la Asociación Americana contra el Cáncer predijo que existirían para fines del año siguiente 17,500 nuevos casos de cánceres en el cerebro y otros sitios del SNC (9,600 en varones y 7,900 en mujeres).⁵ Esta incidencia es mayor del doble que la

de la enfermedad de Hodgkin y más de la mitad de la del melanoma. En los niños, los tumores cerebrales son los tumores sólidos más frecuentes, y ocupan en ese grupo de edad el segundo lugar (después de la leucemia) como causa global de cáncer. Debido a que las neoplasias del SNC son más frecuentes y más graves que las del sistema nervioso periférico, la discusión que sigue se enfoca sobre todo a las primeras.

Los meningiomas y los adenomas hipofisiarios son más frecuentes en mujeres⁶ y en afroamericanos.⁷ Por el contrario, los gliomas son más comunes en varones y blancos. Los gliomas de bajo grado de malignidad, como los astrocitomas, son más frecuentes en jóvenes que en ancianos, mientras que los de alto grado de malignidad, como los astrocitomas anaplásicos y el glioma multiforme, son más comunes en ancianos.

Las evidencias sugieren que la incidencia de los tumores primarios del SNC va en aumento.^{8,9} Este incremento es especialmente notable en la incidencia del linfoma primario del SNC (LPSNC) tanto en pacientes inmunosuprimidos (sobre todo los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) como en huéspedes inmunocompetentes.⁸ Aunque antes era un tumor raro del SNC que se identificaba solo por autopsia, el LPSNC debe tenerse muy en cuenta en la actualidad para el diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales.¹⁰ Es motivo de controversia si también está aumentando la incidencia de los tumores gliales, los estudios no invasores de neuroimagen han mejorado en forma sustancial la identificación de estos tumores, en especial en los ancianos en los que antes se hacía el diagnóstico erróneo de infartos cerebrales o demencia.¹¹

En 1994 los cánceres del SNC fueron la causa de muerte de alrededor de 12,600 personas. En las mujeres la mortalidad causada por estas neoplasias fue más o menos la misma que la ocasionada por el cáncer de ovario. Los tumores cerebrales, que son los más temidos porque ocasionan incapacidad grave como parálisis, crisis convulsivas, demencia y disfunción del lenguaje, son la principal causa de muerte por cáncer en personas menores de 35 años.

CLASIFICACION

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a los tumores del sistema nervioso central y periférico por su origen celular¹² [ver tabla 2]. Aproximadamente el 70 por ciento de estos tumores primarios del SNC se originan en el cerebro o en la médula espinal. De estos, alrededor del 75 por ciento son de origen neuroepitelial, y ocurren sobre todo en las células de la glía (por lo general astrocitos) o sus precursores. Estos tumores se subdividen por criterios histológicos en alto o bajo grado de malignidad, la atipia nuclear, las figuras mitóticas, la proliferación endotelial y la necrosis identifican a los de grado alto. Si existen tres o cuatro de estas características, el pronóstico es peor

Tabla 2 Clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central

<i>Tipo del tumor</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>% de los tumores primarios</i>
Tumores cerebrales y de la médula espinal		70
Tumores neuroepiteliales	Tumores astrocíticos • Astrocitoma • Astrocitoma pilocítico* • Astrocitoma anaplásico Oligodendroglioma Ependimoma	- - - 20+ 5+ -
Tumores de la región pineal	Pineocitoma Pineoblastoma	- -
Tumores neuronales	Ganglioglioma Neuroblastoma	- -
Tumores embrionarios poco diferenciados	Glioblastoma Meduloblastoma* Gliomatosis cerebri	40+ - -
Linfomas primarios malignos	Linfoma de células B	-
Tumores de origen vascular	Hemangioblastoma Hemangioblastoma capilar Malformaciones vasculares	- - -
Tumores extramedulares (intra o extraespinales)		30
Tumores de las vainas nerviosas	Schwannoma (neurilemoma) Neurofibroma	10± -
Tumores meníngeos Tumores de células germinales*	Meningioma Germinoma	80± -
Tumores malformativos	Craneofaringioma Quiste coloide del tercer ventrículo	- -
Tumores hipofisarios	Adenoma hipofisiario	5±

* Suele ocurrir en niños.

+ Porcentaje de tumores astrocíticos en estas categorías.

± Porcentaje de tumores extramedulares en estas categorías.

Aunque los tumores cerebrales y de la médula espinal suelen clasificarse como benignos o malignos, es preferible su clasificación por grado histológico. Estos tumores rara vez son verdaderamente benignos porque la cirugía casi nunca es curativa, y tampoco son realmente malignos porque casi no dan metástasis. La cirugía fracasa porque incluso los tumores histológicamente benignos infiltran el tejido normal, lo que impide su resección total por el riesgo de destruir funciones cerebrales vitales.¹³ Incluso las cirugías radicales, como la hemisferectomía, han fallado para evitar la recurrencia tumoral en pacientes con glioblastoma. Además, ciertos tumores, como el meduloblastoma, el ependimoma, el glioblastoma y el LPSNC, se diseminan a las leptomeninges o a sitios distantes dentro del neuroeje. Sin embargo, muy rara vez se encuentran fuera del SNC.

ETIOLOGIA

Factores ambientales de riesgo

Existen pocas asociaciones inequívocas entre el ambiente y la ocurrencia de tumores cerebrales.¹⁴ La exposición a la radiación ionizante es el factor de riesgo mejor establecido.¹⁵ Se ha demostrado que la radiación en dosis bajas al cráneo, que en algún tiempo se usó como tratamiento para la tiña de la cabeza, ocasiona una incidencia de 10 veces más meningiomas, muchos de los cuales son anaplásicos o malignos, y un aumento de 3 veces en la incidencia de tumores gliales.¹⁶ La radiación en dosis altas para cánceres intra y extracraneanos, incluyendo la radiación profiláctica para la leucemia, aumenta la incidencia de gliomas y sarcomas.¹⁷ Sin embargo, las radiografías dentales no parecen constituir un factor de riesgo.¹⁴

El traumatismo craneano puede ser un factor de riesgo ambiental para el desarrollo de tumores gliales y otros tumores cerebrales.¹⁸ La infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de LPSNC y quizá de gliomas.¹⁹ Se ha sugerido que la exposición a la radiación electromagnética, los colorantes para el cabello, los pesticidas, el formaldehído u otras sustancias de uso industrial o laboral causan tumores cerebrales, pero esta hipótesis no ha sido confirmada.¹⁴ Si en realidad estas sustancias constituyen factores de riesgo, causan solo una proporción pequeña de los tumores cerebrales.

Factores genéticos de riesgo

Algunas enfermedades hereditarias predisponen al desarrollo de tumores del SNC [ver tabla 3].²⁰ La neurofibromatosis se asocia con gliomas en hasta el 14 por ciento de los pacientes que tienen neurofibromatosis tipo 1 (NF-1 o enfermedad de von Recklinghausen) y con schwannomas, meningiomas y, menos común, ependimoma, en pacientes con neurofibromatosis tipo 2 (NF-2). El gen supresor de tumores NF-1 ya ha

sido clonado,^{21,22} y se ha reportado un posible gen supresor de tumores para la NF-2.^{23,24}

Tabla 3 Síndromes hereditarios asociados con tumores cerebrales			
Condición hereditaria	Modo de herencia	Tipo de tumor	Cromosoma afectado
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	Glioma	17p(p53)
		Meduloblastoma	
Esclerosis tuberosa	AD	Ependimoma	9q32-q34 u 11q
		Glioma	
		Ganglioneuroma	
		Glioblastoma	
Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)	AD	Glioma (nervio óptico)	17q12-q22
Neurofibromatosis tipo 2	AD	Meningioma	22q
		Scwannoma (neuroma acústico bilateral)	
Neoplasia endócrina múltiple tipo 1	AD	Hipófisis	11q
Retinoblastoma	AD	Retinoblastoma	13q14
Síndrome névico de células basales	AD	Meduloblastoma	1q22,9q31
Síndrome de Turcot	AR	Tumores cerebrales de histología diversa, incluyendo glioblastoma y meduloblastoma	5q, 17p(p53)
Síndrome de Gardner	AD		
Poliposis familiar	AD		
Enfermedad de von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma	3p13-p14,3p25-2p36
AD-autosómico dominante AR-autosómico recesivo			

Las alteraciones genéticas adquiridas (i.e., no familiares) se asocian también con tumores del SNC. Estas alteraciones incluyen la pérdida o mutación de un gen supresor de

tumores, como el *p53* o el gen del retinoblastoma (*Rb*), y la amplificación y rearreglo de los oncogenes. Muchos oncogenes codifican para factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento que pueden autoestimular células tumorales (estimulación autócrina) o células cercanas (estimulación parácrina).

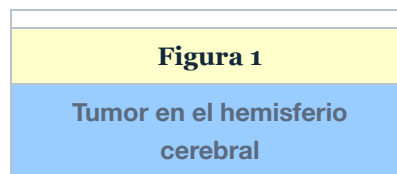
Existen diversas alteraciones genéticas asociadas con los tumores cerebrales primarios más frecuentes [*ver tabla 4*]. Las alteraciones más comunes identificadas en pacientes con tumores gliales son las mutaciones en el *p53*, que ocurren en el 40 por ciento de los pacientes con astrocitoma y con aproximadamente la misma frecuencia en pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme,²⁵⁻²⁷ y la expresión exagerada del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en forma normal o mutada, que ocurre en alrededor del 40 por ciento de los pacientes con glioblastoma multiforme.²⁸⁻³⁰ También se han implicado al factor de crecimiento derivado de plaquetas^{31,32} y a los factores de crecimiento de fibroblastos.³³ No han podido identificarse secuencias específicas de alteraciones genéticas en la progresión de un astrocitoma de bajo grado a un glioblastoma multiforme. En consecuencia, algunos investigadores han propuesto que el glioblastoma multiforme puede originarse de novo o por una serie de pasos desde el astrocitoma de bajo grado de malignidad.³⁴

Tabla 4 Alteraciones moleculares y citogenéticas asociadas con tumores cerebrales primarios comunes

<i>Tipo de tumor</i>	<i>Alteración</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Glioblastoma multiforme	Ganancia del cromosoma 7	80
	Deleción 9p 13-p24	30-37
	Deleción del loci del interferón	50
	Deleción del cromosoma 10	60-72
	Deleción del cromosoma 10 (PH)	80-99
	Diminutos dobles	30-50
	Deleción de 17p	30-33
	Amplificación del RFCE	36-38
	Amplificación del RFCDP-a	8
	Amplificación de N-myc	2-4
	Amplificación de gli	2-4
	Mutación de p53	40-80
Astrocitoma anaplásico	45,X o línea tronco normal	36
	Amplificación del RFCE	7-23
	Mutación de p53	14-67
Astrocitoma	45,X o línea tronco normal	95
	Amplificación del RFCE	3
	Deleción de 17p (FRLP)	30-33
Oligodendroglioma y ependimoma	Ganancia del cromosoma 7	16
	Mutación p53	0-12
	Deleción del cromosoma 10	4
Meningioma	22q (PH)	40
Retinoblastoma	13q14	100
Schwannoma	22q (PH)	50

PH-pérdida de la heterocigocidad RFCE-receptor del factor de crecimiento epidérmico RFCDP-a-receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas a FRLP-fragmento de restricción de longitud polimórfica

La fisiopatología de los tumores del SNC explica porqué incluso los tumores relativamente pequeños causan síntomas, mientras que los tumores sistémicos con frecuencia no.⁴ Primero, los tumores pequeños pero con localización estratégica, dañan vías vitales del cerebro y la médula espinal, ocasionando disfunción importante. Lesiones semejantes en órganos más homogéneos, como el pulmón o el hígado, deben destruir grandes áreas del órgano para que aparezcan síntomas. Segundo, debido a que el cerebro y la médula espinal se encuentran contenidos en la duramadre y el hueso, existe poco espacio para que crezca una neoplasia sin comprimir el tejido normal [ver figura 1]. Tercero, los vasos tumorales no poseen una barrera hemato-encefálica normal. Por pequeñas hendiduras pasan proteínas y otras sustancias nocivas que pueden entrar al tumor y difundir al tejido normal circundante, ocasionando edema y mayor compresión de las estructuras normales [ver figura 1]. La eliminación del edema es muy lenta porque el cerebro no tiene linfáticos.



Aunque la mayoría de los tumores pequeños causa síntomas, ocurren excepciones: los tumores de crecimiento lento, en especial los que se encuentran en áreas cerebrales silenciosas, pueden no causar síntomas hasta que son muy grandes. Incluso el glioblastoma multiforme produce en ocasiones menos síntomas de lo esperado por el tamaño de la lesión y el grado de desplazamiento observado en los estudios de imagen.

Los síntomas del SNC son causados por tres mecanismos:

- 1.El tumor invade, irrita y reemplaza el tejido normal. Este mecanismo es especialmente característico de los gliomas infiltrantes de bajo grado de malignidad, pero es raro en los tumores metastásicos.
- 2.Tanto el tumor como el edema comprimen el tejido normal y sus vasos sanguíneos, produciendo isquemia.
- 3.Los tumores del tercero, cuarto ventrículo o las leptomeníngeas, bloquean la circulación del líquido cefalorraquídeo, causando hidrocefalia.

Los efectos de la invasión tumoral, el edema peritumoral y la hidrocefalia se combinan para herniar las estructuras cerebrales normales por debajo de la hoz cerebral, a través

de la tienda del cerebelo o a través del foramen magno [*ver figura 1*].

SINTOMAS Y SIGNOS

Los pacientes con tumores cerebrales pueden tener síntomas generalizados causados por presión intracraneal difusa, síntomas focales ocasionados por isquemia y compresión en el sitio del tumor,³⁵ o síntomas de falsa localización por el desplazamiento de estructuras cerebrales.³⁶ Los síntomas generalizados o de falsa localización se presentan más en tumores de crecimiento lento localizados en el lóbulo frontal (relativamente silente), mientras que ocurren síntomas focales con tumores relativamente menores en áreas funcionales más importantes, como el área motora y el tallo cerebral, o en la médula espinal.

Síntomas y signos generalizados

La cefalea, el síntoma más frecuente de hipertensión intracraneana, es el primer síntoma en alrededor del 40 por ciento de los pacientes con un tumor cerebral.³⁷ Es más común como primer síntoma de un tumor en los pacientes con antecedente de cefalea no tumoral que en los que no tienen este antecedente. La mayoría de las cefaleas asociadas a tumores son inespecíficas; sin embargo, debe sospecharse un tumor cuando el dolor existe al despertar el paciente y desaparece en el lapso de una hora, cuando la cefalea comienza en una persona de edad media o anciana que antes no sufría esta molestia, o cuando se presenta un cambio súbito en las características o intensidad de la cefalea en un paciente con cefaleas crónicas. Cuando la cefalea es localizada, es un indicador confiable del lado de la cabeza que contiene el tumor, aunque no marca su localización precisa. Por ejemplo, una cefalea frontal derecha indica que el tumor está del lado derecho, pero no que el tumor es frontal, puede ser occipital o incluso cerebeloso.

El vómito, con o sin náusea previa, en especial al despertar, es un síntoma común de tumor cerebral en niños, pero menos frecuente en adultos. La cefalea aguda seguida de inmediato por vómito es característica de un tumor e indica hipertensión intracraneana. Por el contrario, la cefalea más prolongada seguida de vómito varias horas después es típica de migraña. El papiledema, que ocurre con frecuencia en niños, pero es menos común en pacientes de mayor edad, es un signo de hipertensión intracraneana.³⁸ Suele ser asintomático, pero puede causar episodios temporales de ceguera.

Los cambios mentales asociados con los tumores cerebrales comienzan con irritabilidad y progresan hacia apatía. Los pacientes duermen más tiempo, parecen preocupados al despertar y tienen dificultad para iniciar alguna actividad, incluso una conversación; sin embargo, si se les habla suelen responder en forma adecuada. Es frecuente que se acuda a un psiquiatra por lo que se piensa es un cuadro de depresión, antes de sospechar un

tumor cerebral.

Los tumores cerebrales pueden asociarse con síntomas episódicos que incluyen cefalea, pérdida visual, alteraciones de la conciencia y en ocasiones debilidad temporal de las extremidades. Estos episodios suelen ser precipitados al incorporarse desde la posición de decúbito, al toser o estornudar, y se asocian con ondas de meseta,^{39,40} incrementos súbitos en una presión intracraneal ya elevada que duran de cinco a 20 minutos. Estos síntomas no corresponden a crisis convulsivas, y mejoran con la reducción de la presión intracraneana, pero no con tratamiento anticonvulsivante.

Síntomas y signos focales

Las crisis convulsivas son los signos focales más frecuentes de un tumor cerebral. Son especialmente comunes en pacientes que tienen tumores que comprimen la corteza (como los meningiomas) o se originan cerca del área motora o del lóbulo temporal, ambas zonas epileptógenas. Las crisis focales causadas por focos frontales o temporales suelen causar síntomas de comportamiento o emocionales que pueden confundirse con ataques de pánico o trastornos psicológicos. Las convulsiones generalizadas son también de inicio focal, originándose en un foco de descarga asintomático. Dependiendo de la velocidad de crecimiento del tumor, las crisis convulsivas pueden presentarse meses a años antes de que se desarrollen otros síntomas. Cualquier paciente con crisis convulsivas focales o generalizadas que comienzan en la edad adulta debe someterse a una evaluación diagnóstica para investigar un tumor cerebral (ver adelante).

Otros síntomas y signos focales de un tumor cerebral dependen del sitio de la lesión. Estos son los mismos que los causados por una infección, un episodio cerebrovascular y otras enfermedades estructurales del cerebro o la médula espinal.

Síntomas de localización falsa

Los síntomas de localización falsa se deben al desplazamiento de estructuras cerebrales. La diplopia puede ser causada por desplazamiento o compresión del sexto par craneal en la base cerebral. La hemianopsia se explica por herniación tentorial que comprime a la arteria cerebral posterior. También pueden ocurrir otras parálisis de nervios craneales asociadas con desplazamiento de las estructuras del tallo cerebral.³⁶

DIAGNOSTICO

Debe sospecharse una neoplasia del SNC en todos los adultos con crisis convulsivas de inicio reciente y en todos los pacientes con papiledema o nuevos signos motores focales o sensoriales. En estos pacientes se justifica realizar una imagen por resonancia magnética

(IRM) con inyección de medio de contraste, como gadolinio, para determinar si existe ruptura de la barrera hematoencefálica y su localización.⁴¹ Los enfermos con cambios en la personalidad o el comportamiento deben ser evaluados con una IRM cuando los síntomas psiquiátricos son atípicos o se acompañan de somnolencia, apatía o pérdida de la memoria. Los pacientes con cefalea solo requieren IRM cuando ésta es de inicio reciente, ha cambiado en características o no responde a tratamiento. Una IRM negativa descarta la posibilidad de un tumor como causa de los síntomas o signos del paciente, no tiene utilidad repetir la prueba.

La IRM identifica tumores que la tomografía computada no detecta, y distingue a los tumores de las malformaciones arteriovenosas. Con excepción de la biopsia (ver adelante), no se requieren otros estudios de laboratorio. La IRM sugiere también la histología del tumor: los gliomas de bajo grado de malignidad suelen no tener reforzamiento con el medio de contraste, y su imagen se caracteriza por ser hiperintensa en T₂ y normal o hipointensa en T₁ (T₂ se refiere a tiempo de relajación giro-giro o transversa, y T₁ a tiempo de relajación giro-reja, o longitudinal). El área hiperintensa en la imagen T₂ incluye tanto al tumor como al edema asociado. Por el contrario, los gliomas de alto grado de malignidad suelen tener reforzamiento con el medio de contraste, la imagen T₁ muestra un anillo reforzado de borde y grosor irregulares que rodea a un centro hipointenso, y la imagen T₂ muestra solo hiperintensidad [ver figura 2a]. Aunque el reforzamiento no corresponde a todo el margen infiltrante, permite una aproximación clínica sobre el volumen del tumor. Las metástasis tienen un borde regular y esférico [ver figura 2b]. Ocurren más en forma múltiple: el 50 por ciento de los pacientes con metástasis tienen lesiones múltiples, comparando con solo el cinco por ciento de los pacientes con gliomas. De los enfermos con LPSNC, el 40 por ciento tiene tumores múltiples, que se localizan en forma periventricular, mostrando por lo general reforzamiento difuso con el medio de contraste, márgenes poco delimitados al comparar con los gliomas y las metástasis, y menos edema circundante que en el caso de otros tumores [ver figura 2c].

Figura 2a Glioma de alto grado de malignidad	Figura 2b Glioma de alto grado de malignidad	Figura 2c Glioma de alto grado de malignidad

Aunque la IRM puede sugerir el diagnóstico histológico, solo la biopsia es definitiva. Una excepción a esta regla ocurre en el LPSNC, en el que la punción lumbar o la vitrectomía (cuando existe afección ocular) pueden demostrar las células malignas. En los otros

tumores la realización de una punción lumbar se asocia con riesgo de herniación cerebral,⁴² y con beneficio casi nulo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con neoplasias del SNC depende del tipo y localización del tumor y del estado general del paciente. Sin embargo, existen ciertos principios generales que se aplican a todos los casos de neoplasias del SNC.²⁻⁴

Esteroides

Los esteroides alivian en forma dramática los síntomas de los tumores cerebrales y de la médula al disminuir la presión intracraneana y el edema que rodea a las lesiones. La mejoría sintomática comienza en minutos y los pacientes suelen estar asintomáticos a las 24 a 48 horas después de su administración. Los mecanismos por los que los esteroides tienen estos efectos no son muy claros; sin embargo, muchos investigadores afirman que estos medicamentos disminuyen el flujo de agentes hidrosolubles a través de la barrera hematoencefálica dañada. Es posible que también tengan el efecto no buscado de inhibir la entrada de agentes quimioterápicos al tumor.

Los esteroides están indicados en todos los pacientes sintomáticos con tumores cerebrales y medulares, con excepción de los que tienen LPSNC. Por lo general se administra dexametasona, en dosis de 16 mg/día. Debido a sus efectos linfólíticos, pueden ocasionar necrosis tumoral, impidiendo el diagnóstico definitivo. Por lo tanto, su administración debe retrasarse cuando se sospeche LPSNC hasta después de realizada la biopsia.

Una vez comenzados, la administración del esteroide se continúa hasta que los síntomas del paciente se alivien y disminuya la presión intracraneana. Después se reduce la dosis en forma paulatina hasta lograr la mínima compatible con una buena función neurológica. Con frecuencia pueden suspenderse por completo.

Cirugía

Aunque la cirugía para pacientes con tumores cerebrales o de la médula espinal rara vez es curativa, este es el tratamiento más importante en pacientes con tumores accesibles que no son LPSNC. La cirugía establece el diagnóstico, alivia la presión intracraneana y mejora los síntomas y el control de las crisis convulsivas. Además, el uso de técnicas quirúrgicas modernas en manos de un cirujano experimentado y la administración de esteroides para evitar el edema posoperatorio, reduce el riesgo de empeoramiento de la función neurológica. Aunque existe cierta controversia respecto al papel de la cirugía en

pacientes con gliomas, la mayoría de las evidencias indican que la extirpación quirúrgica del tumor mejora tanto la duración de la supervivencia como la calidad de vida.⁴³⁻⁴⁵ Si el tumor muestra reforzamiento con medio de contraste antes de la cirugía, la realización de una IRM con medio de contraste tres días después de la resección predice la magnitud del tumor residual y ayuda a establecer el pronóstico.⁴⁴ Los cálculos de la extensión de la resección por parte del cirujano suelen ser inexactos.

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia posoperatoria prolonga la duración de la supervivencia y mejora la calidad de vida en pacientes con tumores de alto grado de malignidad (i.e., astrocitomas anaplásicos o gliomas), pero su papel en los pacientes con tumores de bajo grado, en especial asintomáticos, no se ha definido. Después de la resección total de los astrocitomas pilocíticos no se requiere radioterapia. En los pacientes asintomáticos con astrocitomas de bajo grado u oligodendrogliomas, la radioterapia puede retrasarse en forma segura hasta que se presenten síntomas. Los gliomas cerebrales y de la médula espinal deben tratarse con radiación en dosis altas (5,500 a 6,000 cGy [5,500 a 6,000 rads] en fracciones de 180 a 200 cGy [180 a 200 rads]) administrados en un campo limitado que incluya al tumor y a sus zonas circundantes.⁴⁶ En algunos pacientes puede ser útil aumentar la radioterapia convencional con braquiterapia (en la que la fuente de radiación se implanta dentro del tumor)^{46,47} o radiocirugía estereotáctica (en la que se dirigen dosis altas de radiación ionizante en múltiples haces angostos hacia una localización intracraneana precisa por medio de estereotaxia).⁴⁶ Aún no se ha determinado del todo el papel exacto de estas técnicas.

Quimioterapia

La respuesta de la mayoría de los gliomas a la quimioterapia es limitada, pero la adición de nitrosureas o procarbacin al tratamiento aumenta la supervivencia de algunos pacientes con gliomas de alto grado de malignidad.⁴⁸ Es imposible predecir qué pacientes responderán a la quimioterapia, por lo que todos los pacientes con gliomas de alto grado deben tratarse con una combinación de radioterapia y una nitrosurea u otro agente quimioterápico liposoluble.

Otras modalidades terapéuticas

Ni la inmunoterapia ni el tratamiento genético están indicados en la actualidad para los tumores cerebrales o de la médula spinal.⁴⁹ Sin embargo, en la actualidad estas modalidades son motivo de gran investigación, y quizá en un futuro demuestren ser benéficas.

PRONOSTICO

Varios factores determinan el pronóstico de los pacientes con tumores cerebrales primarios.^{50,51} El grado histológico es un factor pronóstico importante. Por ejemplo, la supervivencia promedio de los pacientes con glioblastoma multiforme es un poco mayor de un año, y la tasa de supervivencia a cinco años es menor del 10 por ciento.⁵² Los pacientes con astrocitoma anaplásico tienen una supervivencia promedio de dos a tres años, y los que tienen astrocitomas, de cinco a 10 años. Sin embargo, los enfermos con astrocitoma pilocítico tienen una esperanza de vida normal.

La edad es otro factor importante para determinar el pronóstico, y los pacientes más jóvenes sobreviven más tiempo que los de mayor edad con tumores similares histológicamente. En el caso del glioblastoma multiforme, el origen del tumor tiene también importancia pronóstica: un paciente con un glioblastoma que se origina de un astrocitoma de bajo grado de malignidad puede tener mejor pronóstico que un paciente con un glioblastoma que se origina de novo.^{53,54} Otros factores pronósticos incluyen la extensión de la cirugía (la resección más completa mejora la supervivencia),⁴³⁻⁴⁵ la dosis de radiación administrada (a mayor dosis mayor supervivencia),⁴⁶ y la administración de quimioterapia (los agentes quimioterapéuticos mejoran la supervivencia en el 20 a 30 por ciento de los pacientes).⁴⁸

TUMORES ESPECIFICOS

Meningiomas

Los meningiomas se originan de la duramadre y de las vellosidades aracnoideas de los espacios intracraneal y espinal. Se localizan a lo largo de la superficie dorsal y base del cerebro, la hoz cerebral y el borde esfenoidal, así como en los ventrículos laterales y el canal medular torácico. Son más comunes en mujeres que en hombres. Poseen receptores para progesterona y, con menos frecuencia, para estrógenos.⁵⁵ Las mujeres con cáncer de mama pueden tener mayor riesgo de meningiomas.⁵⁶

Las alteraciones genéticas que se han implicado en el desarrollo de los meningiomas incluyen la pérdida del brazo largo del cromosoma 22, que es la más frecuente,^{57,58} del brazo corto del cromosoma 14 y, más raro, del brazo corto de los cromosomas 1, 7 o Y.⁵⁹⁻⁶² Los meningiomas pueden ser múltiples y con frecuencia crecen con lentitud, causando síntomas por compresión cerebral, no por invasión. Los síntomas comunes de presentación de los meningiomas craneales son crisis convulsivas y parálisis de pares craneales, los de los meningiomas medulares incluyen paraparesias graduales y en ocasiones no dolorosas.

Los pacientes con meningiomas pueden diagnosticarse con facilidad por medio de una IRM con contraste. Los meningiomas son isodensos en la imagen T₁, muestran reforzamiento uniforme con el medio de contraste y se distinguen con claridad del cerebro o la médula espinal. En ocasiones puede identificarse un área de fijación dural elongada, o pueden aparecer en forma de placa, causando engrosamiento difuso de la duramadre.

Los pacientes con meningiomas pueden ser curados con la extirpación quirúrgica completa del tumor o tumores. Sin embargo, muchos meningiomas, en especial los localizados en los senos cavernosos y en la base del cerebro, no pueden researse en su totalidad. Además, algunos meningiomas, en especial los que son anaplásicos, recurren a pesar de una resección aparentemente completa. La radioterapia puede controlar estas recidivas. No se ha demostrado que el uso de agentes quimioterápicos u hormonales⁵⁵ sea benéfico. Debido a la lentitud de su crecimiento, los meningiomas pequeños o asintomáticos pueden vigilarse en lugar de researse, en especial en ancianos.

Schwannomas

Los schwannomas (también llamados tumores de células de Schwann o neurilemomas) pueden presentarse en el cráneo o en el sistema nervioso periférico. Los neuromas del acústico, los schwannomas más frecuentes, ocurren en la porción vestibular del octavo par craneal, cerca o en el interior del canal auditivo interno, en donde las células de Schwann rempazan a la oligodendroglia como productores de mielina. Por este motivo debe realizarse una IRM del octavo par craneal en cualquier paciente que desarrolle sordera nerviosa unilateral inexplicable, en especial cuando el estímulo del canal semicircular del lado ipsilateral por medio del cambio en la temperatura de la membrana timpánica (respuesta calórica) no cause nistagmus.

Los schwannomas suelen crecer con lentitud. Al inicio causan falla vestibular unilateral asintomática, y después ocurre hipoacusia unilateral sintomática. Los tumores no tratados pueden crecer mucho, comprimiendo los nervios trigeminal y facial, así como el cerebelo. Estos tumores suelen asociarse con pérdida del brazo largo del cromosoma 22.⁶³ La presencia de neuromas acústicos bilaterales sugieren que el paciente tiene también NF-2. Los enfermos con hipoacusia unilateral inexplicable, tinnitus unilateral o vértigo asociado a una respuesta calórica ausente en un lado, deben someterse a una evaluación más profunda porque el diagnóstico temprano por medio de pruebas de audición e IRM permite al cirujano extirpar el tumor por microcirugía, lo que conserva la función del nervio facial y en ocasiones la audición. Algunos investigadores están a favor de la radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuromas del acústico pequeños.⁶⁴

Tumores hipofisarios

Los tumores hipofisarios suelen manifestarse por síntomas endocrinológicos. Los macroadenomas pueden comprimir el diafragma selar, causando cefalea bitemporal o bifrontal. Cuando rompen el diafragma y comprimen el quiasma óptico, causan hemianopsia bitemporal. La masa se extiende hacia los lados hacia los senos cavernosos, ocasionando diplopia al comprimir los nervios oculares. La pérdida visual y la diplopia son agudas cuando el tumor sangra o se infarta (apoplejía hipofisiaria). Los pacientes con tumores hipofisarios pueden tratarse por medio de resección transesfenoidal, radioterapia o, en los pacientes con prolactinomas, con hormonoterapia.⁶⁵ La mayoría de los pacientes con tumores que afectan al quiasma óptico se tratan en forma quirúrgica.

Tumores de la región pineal

El pineocitoma y el pineoblastoma son tumores agresivos que suelen ocurrir en niños, se originan de la glándula pineal y con frecuencia se diseminan a las leptomeninges.⁶⁶ Por lo general, los tumores de la región pineal se originan de estructuras de células germinales e incluyen los germinomas, los tumores del saco vitelino y los coriocarcinomas. Los tumores de la región pineal comprimen el tallo cerebral, causando paresia de la mirada hacia arriba, disfunción pupilar, e hidrocefalia por compresión del acueducto de Silvio. Los pacientes refieren primero cefalea y después desarrollan papiledema por aumento de la presión intracraneana causada por hidrocefalia, la visión doble y la ataxia por compresión del tallo cerebral superior pueden ser también síntomas tempranos.

Los coriocarcinomas y los tumores del saco vitelino se caracterizan por marcadores bioquímicos en el LCR⁶⁷ (gonadotrofina coriónica humana- β y α -fetoproteína, respectivamente). Los germinomas no producen estos marcadores. Debe realizarse un diagnóstico definitivo porque esto tiene implicaciones pronósticas importantes: los pacientes con germinomas pueden curarse por radioterapia o una combinación de quimio y radioterapia, mientras que los otros tumores son incurables.⁶⁶

Linfoma primario del sistema nervioso central

Los LPSNC se originan de células B que han entrado al SNC desde la sangre. El LPSNC difiere del linfoma sistémico en que, a pesar de que es localizado, rara vez se cura.¹⁰ Además, cuando el linfoma sistémico da metástasis al SNC, suele afectar las leptomeninges, mientras que el LPSNC se presenta casi siempre como una masa cerebral. El LPSNC puede iniciar también en el ojo, la médula espinal o las leptomeninges.

Puede presentarse cefalea o hidrocefalia en el caso de los tumores de leptomeninges. Si la afección es ocular, la primera molestia puede ser dificultad visual que sugiere uveítis o vitreítis. Debido a que las lesiones ocupativas en el cerebro suelen ser profundas, los

pacientes pueden iniciar con cambios en el comportamiento o personalidad, y con menos frecuencia sufren crisis convulsivas. El LPSNC crece con rapidez y se disemina por todo el cerebro y la médula espinal, pero rara vez da metástasis fuera del SNC. Son comunes las lesiones múltiples.

El diagnóstico de LPSNC puede hacerse por vitrectomía (en casos de afección ocular), examen del LCR (cuando el tumor se encuentra en las leptomeninges), o por biopsia con aguja del cerebro. En todos los casos el diagnóstico se realiza al identificar linfocitos malignos (por lo general células B), la mayoría de los cuales son células grandes, hendidas, de tipo inmunoblástico. Los pacientes no tratados mueren varios meses después del diagnóstico. El tratamiento consiste en quimioterapia sistémica e intratecal seguida de radioterapia. Comparado con la radioterapia sola, este tratamiento aumenta el tiempo promedio de recaída de 12 a 40 meses,⁶⁸ y algunos pacientes se curan. Los pacientes con LPSNC y VIH positivo también se tratan con esta esquema, aunque muchos pacientes inmunosuprimidos no pueden tolerar las dosis altas de quimioterapia.

Oligodendrogliomas

Los oligodendrogliomas de bajo grado de malignidad y anaplásicos recuerdan a sus equivalentes astrocitomas (i.e., astrocitomas y astrocitomas anaplásicos) en muchas cosas, excepto en que crecen con más lentitud y son más sensibles a la quimioterapia.⁶⁹ En los pacientes asintomáticos, incluso los oligodendrogliomas de bajo grado de malignidad y gran tamaño pueden no requerir tratamiento. Los pacientes con oligodendrogliomas de bajo grado y anaplásicos y que están sintomáticos deben tratarse con quimioterapia seguida de radioterapia.⁷⁰

Meduloblastomas

Los meduloblastomas, tumores muy agresivos que ocurren con más frecuencia en niños, se originan de células neuroectodérmicas en la vermis del cerebelo.^{71,72} Son síntomas tempranos de estos tumores la ataxia troncal, la cefalea, la náusea y el vómito (estos últimos causados por hidrocefalia temprana). Son signos frecuentes tanto el papiledema como la hidrocefalia. Tanto en niños como en adultos el tumor invade las leptomeninges. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica seguida de radiación a todo el neuroeje. En los pacientes con riesgo alto también se administra quimioterapia.⁷² Es posible lograr la curación en el 50 a 60 por ciento de los pacientes con meduloblastoma.

Tumores de la médula espinal

Los tumores de la médula espinal pueden ser epidurales, subdurales, extra o intramedulares.⁷³ Su localización no puede determinarse por clínica, pero sí por medio de

IRM, lo que obvia la necesidad de la mielografía, que es un estudio invasor. Los tumores de la médula espinal se caracterizan por mielopatía, que suele consistir en debilidad bilateral, reflejos hiperactivos, signos de Babinski y pérdida de la sensación por debajo de la lesión. Puede aparecer dolor local y en ocasiones dolor radicular semanas a meses antes del desarrollo de la mielopatía. Por lo general se conservan las funciones vesical e intestinal hasta una fase tardía de la enfermedad.

Los tumores epidurales suelen ser metástasis (ver adelante). Por lo general los tumores subdurales son meningiomas benignos o schwannomas. En ocasiones las metástasis leptomenígeas crecen suficiente como para causar una masa subdural. Los signos y síntomas de los meningiomas y schwannomas subdurales se desarrollan en forma lenta, y puede no existir dolor, en especial en los pacientes con meningiomas.

El tratamiento de los meningiomas y los schwannomas es la cirugía.

Los tumores intramedulares incluyen los ependimomas, los astrocitomas y las metástasis. Los pacientes con ependimomas de la médula espinal suelen curarse con la extirpación quirúrgica de los tumores.⁷⁴ Los pacientes con ependimomas que se originan por debajo de la médula, en la cola de caballo, pueden también curarse si se logra extirpar por completo el tumor. Los astrocitomas de la médula espinal no pueden researse en su totalidad, y los pacientes con este tipo de tumores se tratan con radioterapia.

Metástasis al sistema nervioso central

Las metástasis al sistema nervioso central son más frecuentes que los tumores primarios. Cada año ocurren metástasis sintomáticas al cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico en alrededor de 80,000 pacientes.^{3,4} Además, con la disponibilidad de mejores agentes quimioterápicos sistémicos, las metástasis al sistema nervioso central se están volviendo más comunes.

Las metástasis afectan al cerebro por diseminación hematógica directa y a la médula espinal por compresión epidural. Los nervios craneales y espinales se alteran por diseminación a las leptomeninges o por compresión directa por metástasis óseas o de ganglios linfáticos. Las metástasis cerebrales pueden ser el dato de presentación hasta en el 10 por ciento de los pacientes con cáncer pulmonar que por otro lado están asintomáticos. Por el contrario, los gammagramas cerebrales realizados de rutina a pacientes con cáncer pulmonar de diagnóstico reciente muestran lesiones metastásicas en el cinco a 10 por ciento.⁷⁶ La compresión de la médula espinal es el primer signo de cáncer en hasta el 50 por ciento de los pacientes internados en hospitales generales y en alrededor el ocho por ciento de los internados en hospitales oncológicos.^{4,73}

Los tumores que dan metástasis cerebrales con frecuencia incluyen a los cánceres de pulmón, mama y melanoma maligno. Los cánceres de útero, ovario y próstata rara vez dan metástasis cerebrales. La compresión epidural es una complicación frecuente de los cánceres de próstata, mama y pulmón. Las metástasis leptomeningeas complican al cáncer de mama, la leucemia, los linfomas y el cáncer pulmonar de células pequeñas.

METASTASIS CEREBRALES

Los signos y síntomas de las metástasis cerebrales son las mismas que las de los tumores cerebrales primarios. La IRM suele mostrar una o más lesiones esféricas dentro de la sustancia blanca que tienen reforzamiento con contraste y están rodeadas por edema. Con las lesiones pequeñas el reforzamiento con contraste puede ser uniforme, en las de mayor tamaño existe un borde simétrico de reforzamiento que rodea una zona central isoíntensa. La IRM no puede distinguir en forma inequívoca estas lesiones de los abscesos cerebrales o los tumores primarios. Las metástasis dures son semejantes a los meningiomas, pero suelen causar más edema cerebral. En ciertas situaciones clínicas (i.e., lesiones múltiples en el cerebro que se desarrollan en un paciente con diagnóstico de un cáncer activo) la IRM es diagnóstica. Si la imagen es atípica o si el paciente no tiene aún diagnóstico de cáncer, puede requerirse una biopsia.⁴ En una serie de posibles metástasis cerebrales únicas, la biopsia reveló un 11 por ciento de error; varias de estas lesiones fueron benignas.⁷⁷

Los esteroides se emplean de la misma manera para las metástasis cerebrales que para los tumores cerebrales primarios (ver antes). En un paciente cuyo cáncer sistémico está controlado, las metástasis cerebrales accesibles y únicas deben extirparse.^{77,78} La mayoría de los médicos están a favor de la radioterapia cerebral después de la cirugía, pero la eficacia de este tratamiento no se ha demostrado por medio de estudios controlados.⁴ Los pacientes con tumores metastásicos múltiples o quirúrgicamente inaccesibles se tratan con radiación cerebral total para erradicar tanto el tumor visible como las micrometástasis que pueden estar diseminadas en todo el cerebro. Aunque la radiocirugía estereotáctica puede controlar las metástasis menores de 3 cm de diámetro, su papel preciso no se ha definido aún.⁷⁹

Los tumores cerebrales metastásicos que pueden identificarse en la IRM con contraste y el cáncer del mismo tipo en el resto del organismo responden a la quimioterapia en el mismo grado. El motivo de esta respuesta en las metástasis es la ruptura de la barrera hematoencefálica, que permite que los agentes hidrosolubles penetren al cerebro. Esta observación no es contraria al concepto de que el cerebro actúa como una especie de santuario para metástasis pequeñas, que no muestran reforzamiento con contraste, porque estas no se exponen a la quimioterapia hidrosoluble. Es frecuente que se presenten recaídas aisladas al SNC en pacientes con cáncer de mama periféricamente

controlado.

METASTASIS A LA MEDULA ESPINAL

Las metastasis a los cuerpos vertebrales causan síntomas al comprimir la médula espinal.^{4,73} La compresión epidural de la médula por un tumor metastasico constituye una urgencia neurológica. El tratamiento consiste en dexametasona en dosis altas, 100 mg en bolo intravenoso, seguido de 100 mg/día en dosis divididas durante tres días, con reducción rapida de la dosis.^{4,80,81} El tratamiento mas definitivo incluye radioterapia con o sin descompresión quirúrgica. Los procedimientos quirúrgicos incluyen laminectomía y extirpación de un cuerpo vertebral. Las evidencias actuales no demuestran que la descompresión quirúrgica sea mejor que la radioterapia.^{4,82}

Los pacientes que caminan, cuando son tratados, suelen permanecer así después del tratamiento. Los que no, pueden recuperar la capacidad para caminar, aunque los que estan parapléjicos rara vez se recuperan.

METASTASIS A LAS LEPTOMENINGES

Al igual que la incidencia de las metastasis cerebrales, la incidencia de metastasis a las leptomeninges parece estar aumentando. El diagnóstico se establece por identificación citológica de células malignas en el LCR, por IRM con contraste de las leptomeninges cerebrales o medulares, o por la presencia de una concentración excesiva de marcadores tumorales en el LCR cuando se compara con el suero.^{4,83} Los tumores que se originan de un linfoma no Hodgkin o de una leucemia suelen responder a la administración de medicamentos como el methotrexate o la citarabina. la radioterapia a areas asintomaticas causa paliación importante, y algunos tumores sólidos responden. La quimioterapia sistémica puede tener la misma eficacia que en el resto del organismo por la ruptura de la barrera hematoencefalica por neovascularización del tumor.⁸³

Complicaciones no metastasicas del cáncer

Los canceres pueden afectar de modo importante al sistema nervioso incluso cuando no dan metastasis a éste [ver *tabla 1*]. Las complicaciones no metastasicas de los tumores que se analizan en esta sección incluyen a los síndromes paraneoplasticos y a los efectos adversos del tratamiento anticanceroso.

SINDROMES PARANEOPLASICOS

Los síndromes paraneoplasticos,^{4,84} también denominados efectos remotos del cancer sobre el sistema nervioso,⁸⁵ son alteraciones neurológicas causadas por el cancer pero

que no pueden atribuirse a metastasis o a un trastorno infeccioso, vascular, nutricional, tóxico o metabólico identificable. Se piensa que la mayoría de los síndromes paraneoplasicos son resultado de una respuesta inmune montada contra un antígeno que se expresa tanto en el cancer como en el sistema nervioso. La respuesta inmune suele controlar el crecimiento del cancer, pero daña la parte del sistema nervioso que expresa el mismo antígeno o antígenos semejantes. El mejor ejemplo de este mecanismo ocurre en el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL), en el que se desarrolla una respuesta inmune humoral contra las proteínas de los canales del calcio en el cancer pulmonar de células pequeñas. Este anticuerpo se fija a los canales del calcio en el lado presináptico de las sinapsis colinérgicas, bloqueando la captura de calcio necesaria para la liberación de acetilcolina. El resultado es debilidad muscular.

Los síndromes paraneoplasicos pueden afectar cualquier estructura en el SNC o el sistema nervioso periférico y causar síntomas que son semejantes a los de síndromes autoinmunes no asociados con cancer. Los síntomas neurológicos suelen preceder a la identificación del cancer, ya que éste puede ser demasiado pequeño para detectarse. Varias características clínicas sugieren un síndrome paraneoplasico:

- 1.El trastorno neurológico suele tener una evolución rápida que evoluciona en un periodo de semanas a meses y después se estabiliza.
- 2.La incidencia de ciertos síndromes clínicos (v.gr., SMEL)es sustancialmente mas alta en pacientes con cáncer que en la población general [*ver tabla 5*].

Tabla 5 Síndromes paraneoplásicos comunes	
<i>Síndrome</i>	<i>% paraneoplásico</i>
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	60
Degeneración cerebelosa subaguda	50
Neuropatía sensorial subaguda	20
Opsoclonus/mioclonus (en niños)	50
Opsoclonus/mioclonus (en adultos)	20
Neuropatía sensorimotora periférica	10
Encefalomielitis	10
Dermatomiositis	10
Miastenia gravis (timoma)	15

3. En algunos pacientes con un síndrome clínico determinado, los anticuerpos séricos específicos reaccionan contra el sistema nervioso y contra el cáncer. La presencia de estos autoanticuerpos identifica el trastorno clínico como paraneoplásico y sugiere el tipo de neoplasia responsable. Estos autoanticuerpos incluyen los anti-Yo, encontrados en pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica asociada con cánceres ginecológicos;⁸⁶ los anticuerpos contra glucoproteína asociada a mielina, que se observan en pacientes con neuropatía periférica asociada con linfoma y enfermedad de Waldenström;⁸⁷ los anticuerpos anti-Hu, encontrados en pacientes con neuropatía sensorial o encefalomielitis asociadas a cáncer de pulmón de células pequeñas;⁸⁸ y los anticuerpos contra el antígeno de la retinopatía asociada al cáncer.⁸⁹ Existen pruebas comerciales para la detección de la mayor parte de estos antígenos.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

La degeneración cerebelosa paraneoplásica se caracteriza por el desarrollo rápido de disfunción cerebelosa bilateral, por lo general simétrica, incluyendo ataxia de brazos y piernas y disartria severa. Son frecuentes el vértigo, la diplopia y el nistagmus.⁸⁶ Los datos del LCR incluyen pleocitosis y aumento en la concentración de proteínas y de IgG. La enfermedad, que puede asociarse con cualquier cáncer, suele preceder a su diagnóstico por algunas semanas o hasta tres años. Evoluciona durante un periodo de semanas a

meses, causando gran incapacidad. En raras ocasiones el trastorno mejora al tratar el tumor. La IRM muestra atrofia cerebelosa, sobre todo si se realiza varios meses después de comenzada la enfermedad. Se encuentran anticuerpos contra las células de Purkinje en el suero de algunos pacientes, en especial en los que tienen cancer de ovario.

Los cambios patológicos suelen consistir en la pérdida de células de Purkinje en todo el cerebelo. Pueden encontrarse acúmulos de linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos, sobre todo en los núcleos cerebelosos profundos. Desde el punto de vista clínico, la degeneración cerebelosa paraneoplasica puede distinguirse de las metastasis cerebelosas por la simetría de sus signos y la ausencia de hipertensión intracraneana. Difiere de la degeneración alcohólica en que la disartria y la ataxia de las extremidades superiores son características prominentes de la forma neoplasica, y casi siempre son leves o no existen en la forma alcohólica. Difieren de los tipos hereditarios de degeneración cerebelosa en que estos últimos rara vez tienen una evolución tan rapida.

Opsoclonus paraneoplasico

El opsoclonus paraneoplasico (movimientos oculares incontrolables, caóticos, conjugados y espontaneos) se asocia con ataxia cerebelosa y mioclonus del tronco y las extremidades. Ocurre sobre todo en niños como un efecto remoto del neuroblastoma, y también en adultos con diversos canceres.⁹⁰ En los niños los síntomas neurológicos responden al tratamiento con esteroides y al manejo antitumoral.

Neuropatía sensorial paraneoplasica

La neuropatía sensorial paraneoplasica se caracteriza por pérdida de la sensación con conservación relativa de la función motora. La enfermedad suele preceder a la aparición del cancer, típicamente del pulmonar de células pequeñas (y en este caso se conoce como síndrome anti-Hu⁸⁸), y progresa durante varios meses, dejando al paciente con incapacidad moderada o severa. Es común la pleocitosis inicial del LCR, que desaparece en algunas semanas. Los datos patológicos incluyen destrucción de los ganglios del hasta dorsal y de las columnas posteriores de la médula espinal, infiltrado linfocítico perivascular y degeneración walleriana de los nervios sensoriales. Muchos pacientes tienen también cambios inflamatorios y degenerativos en el cerebro y la médula.

Síndrome miasténico de Eaton-Lambert

El SMEL se caracteriza por debilidad muscular proximal con ptosis y xerostomía; en los varones puede ocurrir impotencia.⁹¹ El examen físico revela que el paciente tiene mayor fuerza de lo esperado por sus molestias y que cuando realiza un esfuerzo sostenido la fuerza aumenta durante varios segundos. Los reflejos tendinosos profundos rotuliano y

aquíleo están ausentes, pero en ocasiones reaparecen después del ejercicio. El diagnóstico se realiza por medio de estudios eléctricos; en los pacientes con SMEL la transmisión neuromuscular aumenta con la estimulación repetitiva, que es lo contrario a lo que ocurre en los enfermos con miastenia gravis.⁹¹ Son tratamientos útiles la plasmaféresis y la erradicación del cáncer subyacente.

NEUROTOXICIDAD CAUSADA POR AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS

La quimioterapia anticancer puede ocasionar diversos efectos neurotóxicos^{4,92} [ver tabla 6]. Sobresalen entre estos efectos adversos la neuropatía periférica y la encefalopatía. Cuando ocurre disfunción neurológica en pacientes que reciben quimioterapia, incluso en los que reciben medicamentos considerados no neurotóxicos, debe pensarse en la posibilidad de neurotoxicidad, consultando en busca de datos precedentes similares.^{93,94}

Tabla 6 Neurotoxicidad causada por agentes quimioterápicos

Encefalopatía aguda (delirio)

- Esteroides*
- Methotrexate (dosis altas IV o estándar IT)*
- Ifosfamida/mesna*
- Interferones*
- Interleucina-2*
- Ciclofosfamida (dosis altas)
- Cisplatino
- Vincristina
- Asparaginasa
- Procarbazina
- Fluorouracilo (con o sin levamisol)
- Citarabina (dosis altas)
- Nitrosureas (dosis altas o IA)
- Ciclosporina
- Tamoxifén
- Etopósido (dosis altas)

Encefalopatía crónica (demencia)

- Methotrexate*
- Carmustina (IA)
- Citarabina
- Fludarabina

Pérdida visual

- Nitrosureas (IA)*
- Tamoxifén
- Cisplatino
- Fludarabina

Disfunción cerebelosa/Ataxia

- Citarabina (dosis altas)*
- Fenitoína*
- Fluorouracilo*
- Procarbazina
- Vincristina
- Ciclosporina

Meningitis aséptica

- Methotrexate (IT)*

- Inmunoglobulina (IV)*
- Metrizamida*
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Antiinflamatorios no esteroides
- Levamisol
- Citarabina (IT)
- Carbamacepina

Cefalea sin meningitis

- Ácido retinoico*
- Esteroides (supresión)*
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Cimetidina
- Tamoxifén

Crisis convulsivas

- Methotrexate
- Etopósido (dosis altas)
- Cisplatino
- Vincristina
- Asparaginasa
- Carmustina
- Busulfán (dosis altas)
- Ciclosporina
- Medio de contraste yodado (IV o IT)

Mielopatía (causada por medicamentos IT)

- Methotrexate
- Citarabina
- Tiotepa

Neuropatía periférica

- Alcaloides de la vinca*
- Cisplatino*
- Paclitaxel (Taxol)*
- Suramin
- Procarbazina
- Tenipósido
- Etopósido
- Citarabina (dosis altas)

* Causas comunes de estas complicaciones IV-intravenoso IT-intratecal IA-intrarterial

Neuropatía periférica

Los alcaloides de la vinca, en especial la vincristina, afectan a los microtúbulos, causando una neuropatía periférica sensorimotora.^{4,92} Virtualmente todos los pacientes tratados con vincristina refieren parestesias en las puntas de los dedos de las manos y en ocasiones de los pies. Los reflejos aquíleos desaparecen pronto. Algunos enfermos pueden desarrollar debilidad motora que ocurre en una distribución distal difusa o en nervios craneales o periféricos individuales. También puede ocurrir neuropatía autonómica. Estos síntomas son reversibles.

El cisplatino causa una neuropatía sensorial de fibras largas al dañar los ganglios de las astas dorsales.⁹⁴ Este trastorno se relaciona con la dosis y ocurre en pacientes que reciben más de 450 mg/m². Los síntomas suelen comenzar varias semanas después de terminado el tratamiento con cisplatino y progresan durante varios meses. La pérdida de la sensación propioceptiva puede ser tan severa como para impedir que el paciente camine o use sus manos. Las sensaciones a piquetes y temperatura son normales, lo mismo que la fuerza motora. Algunos pacientes se recuperan.

Las dosis de paclitaxel (Taxol) que son mayores de 250 mg/m² causan una neuropatía predominantemente sensorial que se caracteriza por parestesias en manos y pies y que puede asociarse con ataxia sensorial. La debilidad muscular proximal puede complicar el cuadro. La neuropatía puede resolverse incluso si se continúa el medicamento, y pocas veces constituye un problema incapacitante.

Incluso las dosis estándar de esteroides (prednisona en dosis de 60 a 100 mg/día, o su equivalente) causan miopatía que se caracteriza por debilidad de los músculos flexores del cuello y de la porción proximal de las extremidades.^{4,92} El primer signo de esta neurotoxicidad es la dificultad para levantarse de sillas bajas o del inodoro sin sostenerse de los brazos. Después ocurre dificultad para subir escaleras. Pueden afectarse los músculos respiratorios. La miopatía casi siempre se resuelve cuando se suspenden los esteroides.

Encefalopatía

Muchos agentes quimioterápicos causan encefalopatía^{4,92} [ver tabla 6]. La ciclofosfamida en dosis altas puede asociarse con delirio agudo. Las dosis altas de citarabina ocasionan delirio agudo o degeneración cerebelosa aguda, ambos reversibles. El methotrexate en dosis elevadas o las dosis estándar de medicamentos intratecales pueden ocasionar

encefalopatía aguda reversible. Sin embargo, el uso prolongado de methotrexate, en especial aunado a radioterapia, puede causar encefalopatía crónica caracterizada por demencia progresiva.

NEUROTOXICIDAD CAUSADA POR RADIOTERAPIA

Los efectos neurotóxicos de la radioterapia (ver adelante) pueden afectar cualquier porción del SNC o periférico y ocurrir en forma aguda o tardía, varias semanas a años después de la radiación [ver tabla 7]. El grado de neurotoxicidad esta determinado por la dosis total de radiación, el tamaño de cada fracción, el tiempo total en el que se recibe la dosis, el volumen de tejido nervioso que se irradie y el tiempo transcurrido desde el tratamiento.^{4,95} Otros factores, como la enfermedad neruológica subyacente (v.gr., un tumor o edema cerebrales), la cirugía previa, el uso concomitante de quimioterapicos y la susceptibilidad individual (en especial a methotrexate), hacen imposible definir con precisión la dosis segura para cada paciente. Sin embargo, algunos lineamientos permiten al radio-oncólogo calcular dosis que sean seguras.

Tabla 7 Lesión por radiación al sistema nervioso		
Tiempo después de la radioterapia	Organo afectado	Datos clínicos
Lesión primaria		
• Aguda (minutos a horas)	Cerebro	Encefalopatía aguda
• Subaguda (6 a 16 horas)	Cerebro	Somnolencia, signos focales
• Tardía (meses a años)	Médula espinal Cerebro Médula espinal Nervios periféricos	Signo de Lhermite Demencia, signos focales Milopatía transversa Parálisis, pérdida sensorial
Lesión secundaria (años)	SNC sistema nervioso periférico Arterias (ateroesclerosis) Organos endócrinos	Tumores del cerebro o vainas de pares craneales o periféricos Infarto cerebral Hipotiroidismo, hipopituitaismo

Encefalopatía aguda

Ocurre encefalopatía aguda en pacientes que tienen hipertensión intracraneana, en especial en los que han recibido fracciones grandes de radiación sin profilaxis con esteroides. Inmediatamente después del primer tratamiento, los pacientes susceptibles sufren cefalea, náusea y vómito, somnolencia, fiebre y en ocasiones empeoramiento de los signos neurológicos. Es raro, pero puede ocurrir herniación cerebral y muerte. La encefalopatía aguda, que responde a los esteroides, parece ser causada por aumento en la presión intracraneana, edema cerebral por alteración de la barrera hemato-encefálica inducida por la radiación, o por ambos factores. No ocurre empeoramiento agudo de los síntomas neurológicos después de la radiación a la médula espinal.

Encefalopatía subaguda o mielopatía

La encefalopatía subaguda o mielopatía aparece seis a 16 semanas después del tratamiento y persiste por días a semanas. Estos síndromes subagudos por radiación parecen ser secundarios a desmielinización, que puede ser causada por daño a la oligodendroglia por la radiación.

En los niños la encefalopatía subaguda, también conocida como síndrome de somnolencia posradiación, ocurre con frecuencia después de la radiación profiláctica del cerebro en casos de leucemia.^{92,95} El trastorno se caracteriza por somnolencia asociada a cefalea, náusea y vómito, y en ocasiones, a fiebre. La electroencefalografía muestra ondas lentas, sin signos focales. En adultos el síndrome suele presentarse después de la radiación craneal de tumores cerebrales y se caracteriza por letargo y empeoramiento de los signos neurológicos focales. Tanto en niños como en adultos el trastorno responde a esteroides, y si no se trata suele resolverse en forma espontánea.

Ocurre mielopatía subaguda después de la radiación del cuello o porción superior del tórax. Esta se caracteriza por el signo de Lhermitte, una sensación de choque eléctrico que se irradia a varias partes del cuerpo cuando se flexiona el cuello. Los síntomas se resuelven en forma espontánea.

Lesión cerebral tardía

La lesión tardía por radiación aparece meses a años después del tratamiento y puede afectar cualquier parte del sistema nervioso. En el cerebro pueden ocurrir dos síndromes clínicos: lesión difusa o daño local por radiación. La lesión difusa puede ser causada por radiación cerebral total en pacientes que no tienen tumores cerebrales (i.e., en los que reciben radiación profiláctica para el cáncer de pulmón de células pequeñas) o en algunos pacientes con tumores primarios o metastásicos. El trastorno se caracteriza por demencia y ausencia de signos focales. La IRM muestra atrofia cerebral, y los cambios patológicos son inespecíficos. No existe tratamiento.

El daño focal por radiación afecta a pacientes que reciben radiación cerebral focal para el tratamiento de neoplasias extracraneales o radiación cerebral total para el manejo de neoplasias intracraneales. Los signos neurológicos sugieren que existe una masa e incluyen cefalea, crisis convulsivas focales o generalizadas y hemiparesia. La IRM revela una masa hipointensa que en ocasiones muestra reforzamiento con el medio de contraste. Las características neuropatológicas de la lesión consisten en necrosis coagulativa en la sustancia blanca, alteraciones vasculares (telangiectasias, necrosis fibrinoide y formación de trombos) y proliferación glial con astrocitos bizarros multinucleados. Los datos clínicos y de IRM en los pacientes con daño focal por radiación no pueden distinguirse de los de los pacientes con tumores cerebrales, y el diagnóstico solo se realiza por biopsia. Los esteroides pueden mejorar los síntomas; si fallan, el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de la masa.

Mielopatía o neuropatía tardía

La mielopatía tardía suele comenzar con el síndrome de Brown-Séquard (debilidad y pérdida de la propiocepción en las extremidades de un lado, y pérdida de la sensación de dolor y temperatura del otro), con desarrollo posterior de parálisis progresiva, cambios sensoriales y en ocasiones dolor. Los pacientes pueden tener una respuesta temporal a los esteroides, con freno del proceso. Sin embargo, casi siempre se desarrolla paraplegia o cuadriplegia. Los cambios patológicos incluyen necrosis de la médula espinal.

La neuropatía tardía puede afectar cualquier nervio craneal o periférico. Los trastornos comunes incluyen ceguera, causada por neuropatía óptica, y parálisis de una extremidad superior, ocasionada por plexopatía braquial después del tratamiento para el cáncer de pulmón o mama. Los mecanismos patogénicos suelen ser fibrosis e isquemia del plexo. No existe tratamiento para esta complicación.

Tumores inducidos por radiación

Pueden aparecer meningiomas, sarcomas o, con menos frecuencia gliomas, años a décadas después de la radiación craneal y asociarse incluso con dosis bajas de radioterapia. También pueden desarrollarse tumores malignos o atípicos de las vainas nerviosas después de la irradiación de los plexos braquial, cervical o lumbar. El SNC puede lesionarse cuando la radiación altera estructuras extraneurales. La radioterapia acelera la aterosclerosis, y pueden ocurrir infartos cerebrales asociados con oclusión de la arteria carótida muchos años después de la radiación del cuello. La radioterapia puede causar disfunción endocrinológica (hipofisiaria, tiroidea o paratiroidea) y asociarse con signos neurológicos. El hipotiroidismo secundario a la radiación puede causar también encefalopatía.⁹⁵

Bibliografia

- 1. Brain Tumors: A Comprehensive Text. Moravitz RA, Walsh JW, Eds: Marcel Dekker, Inc, New York, 1994**
- 2. Astrocytomas: Diagnosis, Treatment, and Biology. Black PM, Schoene WC, Lampson LA, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993**
- 3. Neuro-Oncology: Primary Tumors and Neurological Complications of Cancer. Twijnstra A, Keyser A, Ongerboer de Visser BW, Eds. Elsevier, Amsterdam, 1993**
- 4. Posner JB: Neurologic Complications of Cancer. FA Davis, Philadelphia (in press)**
- 5. Boring CC, Squires TS, Tong T, et al: Cancer statistics, 1994. CA Cancer J Clin 44:7, 1994**
- 6. Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, et al: Epidemiology of intracranial meningioma. Cancer 72:639, 1993**
- 7. Fan K-J, Pezeshkpour GH: Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. J Natl Med Assoc 84:858, 1992**
- 8. Devesa SS, Fears T: Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. Cancer Res 52:5432s, 1992**
- 9. Davis DL, Ahlbom A, Hoel D, et al: Is brain cancer mortality increasing in industrial countries? Am J Ind Med 19:421, 1991**
- 10. DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma: a new clinical challenge. Neurology 41:619, 1991**

- 11.** Boyle P, Maisonneuve P, Saracci R, et al: Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? J Natl Cancer Inst 82:1594,1990
- 12.** Kleihue5 P, Burger PC, Scheithauer BW: Histological.Typing of Tumours of the Central Nervous System, 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1993
- 13.** Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW: Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. Mayo Clin Proc 62:450,1987
- 14.** Wrensch M, Bondy ML, Wiencke J, et al: Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: a review. J Neurooncol17:47, 1993
- 15.** Bem5tein M, Laperriere N: Radiation-induced tumors of the nervous system. Radiation Injury to the Nervous System. Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, Eds. Raven Press, New York, 1991, p 455
- 16.** Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. N Engl J Med 319:1033, 1988
- 17.** HawkinsMM, DraperGJ, KingstonJE: Incidenceofsecond primary tumours among childhood cancer survivors. Br J Cancer 56:339, 1987
- 18.** Hochberg F, Toniolo P, Cole P: Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. Neurology 34:1151, 1984
- 19.** Moulignier A, Mikol J, Pialoux G, et al: Cerebral glial tumors and human immunodeficiency Virus-1 infection: more than a coincidental association. Cancer 74:686, 1994
- 20.** Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, et al: Genetics of primary brain tumors: a review. J Neurooncol18:69 , 1993

- 21.** Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NFI patients. *Science* 249:181, 1990
- 22.** Cawthon RM, Wei55 R, Xu G, et al: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutation. *Cel*162:193, 1990
- 23.** Trofatter JA, MacCollinMM, Rutter JL, et al: A novel moesin-,ezrin-,radixin-like gene is a candidate for the neuro-fibromatosis 2 tumor suppressor. *Cel*172:791, 1993
- 24.** Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al: Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 363:515, 1993
- 25.** Von Deimling A, Eibl RH, Ohgaki H, et al: p53 mutations are assodated with 17p allelicloss in grade II and grade III astrocytoma. *Cancer Res* 52:2987,1992
- 26.** Frankel RH, Bayona W, KoslowM, et al: p53 mutations in human malignant gliomas: comparison of loss of heterozygosity with mu- tation frequency. *Cancer Res* 52:1427,1992
- 27.** Louis DN, von Deimling A, Chung RY, et al: Comparative 5tudy of p53 gene and protein alterations in human a5trocytic tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:31, 1993
- 28.** AgO5ti R, Leuthold M, Gullick W, et al: Expression of the epidermal growth factor receptor in astrocytic tumors is specifically assodated with glioblastoma multiforme. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*420:321, 1992
- 29.** Ek5trand AJ, Sugawa N, James CD, et al: Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of 5equences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4309,1992

30. von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, et al: Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with 1055 of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. J Neurosurg 77:295,1992
31. Westermark B, Nister M, Heldin C-H: Growth factors and oncogenes in human malignant glioma. Neurol Clin 3:785,1985
32. Nister M, Heldin C-H, Westermark B: Clonal variation in the production of a platelet-derived growth factor-like protein and expression of corresponding receptors in a human malignant glioma. Cancer Res 46:332,1986
33. Takahashi JA, Mori H, Fukumoto M, et al: Gene expression of fibroblast growth factors in human gliomas and meningiomas: demonstration of cellular source of basic fibroblast growth factor mRNA and peptide in tumor tissues. Proc Natl Acad Sci USA 87:5710,1990
34. Von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, et al: Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. Brain Pathol 3:19, 1993
35. Kraemer DL, Bullard DE: Clinical presentation of the brain tumor patient. Brain Tumors: A Comprehensive Text. Morantz RA, Walsh JW, Eds. Marcel, Dekker, Inc, New York, 1994, p 183
36. Gassel MM: False localizing signs. Arch Neurol 4:526, 1961
37. Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 43:1678, 1993
38. Van Crevel H: Papilloedema, CSF pressure, and CSF flow in cerebral tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry 42:493,1979
39. Lyons MK, Meyer FB: Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. Mayo Clin Proc 65:684, 1990

- 40.** Rottenberg DA, Posner JB: Intracranial pressure control. *Anesthesia and Neurosurgery*. Cottrell JE, Tumdorf H, Eds. CV Mosby Co, St Louis, 1980, p 89 .
- 41.** Edelman RR, Warach S: Magnetic resonance imaging (pt 1). *N Engl J Med* 328:708,1993
- 42.** Marton KI, Gean AD: The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med* 104:840,1986
- 43.** Berger MS: Malignant astrocytomas: surgical aspects. *Semin Oncol* 21:172,1994
- 44.** Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34:45,1994
- 45.** Berger MS, Deliganis A V, Dobbins J, et al: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemi- sphere gliomas. *Cancer* 74:1784, 1994
- 46.** Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS: Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Semin Oncol* 21:198,1994
- 47.** Sneed PK, Larson DA, Gutin PH: Brachytherapy and hyperthermia for malignant astrocytomas. *Semin Oncol* 21:186, 1994
- 48.** Lesser GJ, Grossman S: The chemotherapy of high-grade as-trocytomas. *Semin Oncol* 21:220, 1994
- 49.** Jaeckle KA: Immunotherapy of malignant gliomas. *Semin Oncol* 21:249,1994
- 50.** The Medical Research Council Brain Tumour Working Party: Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. *J Neurooncol* 9:47, 1990

51. Hutton JL, Srt\ith DF, Sandemann D, et al: Development of prognostic index for primary supratentorial intracerebral tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:271, 1992

52. Salzman M, Scholtz H, Kaplan RS, et al: Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 34:213, 1994

53. Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults: the prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71:487, 1989

54. Rogers LR, Lewin J, Estes ML, et al: Treatment response and survival in cerebral anaplastic glioma patients with prior low-grade glioma (abstr). *Neurology* 43:A249, 1993

55. Grunberg SM: Role of antiprogesterone therapy for meningiomas. *Hum Reprod* 9(suppl1):202, 1994

56. Jacobs DH, Holmes FF, McFarlane MJ: Meningiomas are not significantly associated with breast cancer. *Arch Neurol* 49:753, 1992

57. Atkinson L, Schmidek HH: Genetic aspects of meningiomas. *Meningiomas and Their Surgical Management*. Schmidek HH, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1991, p 42

58. Zankl H, Zang KD: Cytological and cytogenetical studies on brain tumors: 4. Identification of the missing G chromosome in human meningiomas as no.22 by fluorescence technique. *Humangenetik* 14:167, 1972

59. Al Saadi A, Latimer F, Madercic M, et al: Cytogenetic studies of human tumors and their clinical significance: II. Meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 26:127, 1987

60. Rey JA, Bello MJ, de Campos JM, et al: Incidence and origin of dicentric chromosomes in cultured meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 35:55, 1988

61. Poulsgard L, Ronne M, Schroder HD: Cytogenetic studies of 19 meningiomas and their clinical significance: I. *Anticancer Res* 9:109, 1989

- 62.** Poulsgard L, Schroder Hp, Ronne M: Cytogenetic studies of 11 meningiomas and their clinical significance: II. *Anticancer Res* 10:535,1990
- 63.** Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ, et al: Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neu- rofibromatosis. *Science* 236:317,1987
- 64.** Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for benign intracranial tumors. *Clin Neurosurg* 40:.475,1993
- 65.** Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormonesecreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324:822, 1991
- 66.** Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, et al: Pineal parenchymal tumors: clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 72:870, 1993
- 67.** Horowitz MB, Hall WA: Central nervous system germinomas: a review. *Arch Neurol* 48:652, 1991
- 68.** DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al: Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*10:635, 1992
- 69.** Cairncross JG, Macdonald DR: Chemotherapy for oligodendroglioma: progress report. *Arch Neurol*48:225, 1991
- 70.** Mason WP, DeAngelis LM: Procarbazine, CCNU , vincristine (PCV) chemotherapy (CT) for benign oligodendroglioma (abstr). *Neurol- ogy* 44(suppl2):A262, 1994
- 71.** Carrie C, Lasset C, Blay JY, et al: Medulloblastoma in adults: survival and prognostic factors. *Radiother Oncol*29:301, 1993

- 72.** Mosijczuk AD, Nigro MA, Thomas PR, et al: Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer* 72:2755, 1993
- 73.** Byrne TN, Waxman SG: *Spinal Cord Compression: Diagnosis and Principles of Management*. FA Davis Co, Philadelphia, 1990
- 74.** Waldron JN, Laperrière NJ, Jaakkimainen L, et al: Spinal cord ependymomas: a retrospective analysis of 59 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:223, 1993
- 75.** Hulshof MC, Menten J, Dito JJ, et al: Treatment results in primary intraspinal gliomas. *Radiother Oncol* 29:294, 1993
- 76.** Jacobs L, Kinkel WR, Vincent RG: "Silent" brain metastasis from lung carcinoma determined by computerized tomography. *Arch Neurol* 34:690, 1977
- 77.** Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494, 1990
- 78.** Noordijk EM, Vecht CJ, Naaxma-Reiche H, et al: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:711, 1994
- 79.** Loeffler JS, Alexander E III: The role of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial tumors. *Oncology (Wiliston Park)* 4:21, 1990
- 80.** Greenberg HS, Kim J-H, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 8:361, 1980
- 81.** Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al: Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 30A:22, 1994

- 82.** Grant R, Papadopoulos SM, Sandler HM, et al: Metastatic epidural spinal cord compression: current concepts and treatment. *J Neuro-oncol* 19:79, 1994
- 83.** Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR: Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 44:1463, 1994
- 84.** Posner JB: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *Neurology and General Medicine: The Neurological Aspects of Medical Disorders*, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, Inc, New York, 1995, p 401
- 85.** The Remote Effects of Cancer on the Nervous System. Brain L, Norris FH Jr, Eds. Grune & Stratton, New York, 1965
- 86.** Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al: Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody positive patients. *Neurology* 42:1931, 1992
- 87.** Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, et al: Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins. *Neurology* 37:1506, 1987
- 88.** Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al: Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:59, 92
- 89.** Thirkill CE, Fitzgerald P, Sergott RC, et al: Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic nerve, and cancer cells. *N Engl J Med* 321:1589, 1989
- 90.** Luque FA, Fumeaux HM, Ferziger R, et al: Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 29:241, 1991
- 91.** O'Neil JH, Murray NM, Newsom-Davis J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 111:577,

- 92.** Delattre J-Y, Posner JB: Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy. *Neurology and General Medicine: The Neurological Aspects of Medical Disorders*, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, Inc, New York, 1995, p 421
- 93.** Toxicity of Chemotherapy (entire issue). *Semin Oncol* 19:453, 1992
- 94.** Neurological Adverse Reactions to Anticancer Drugs. Hildebrand J, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1990
- 95.** Radiation Injury to the Nervous System. Gutin PH, Leibel SA, ~ Sheline GE, Eds. Raven Press, New York, 1991

Figuras

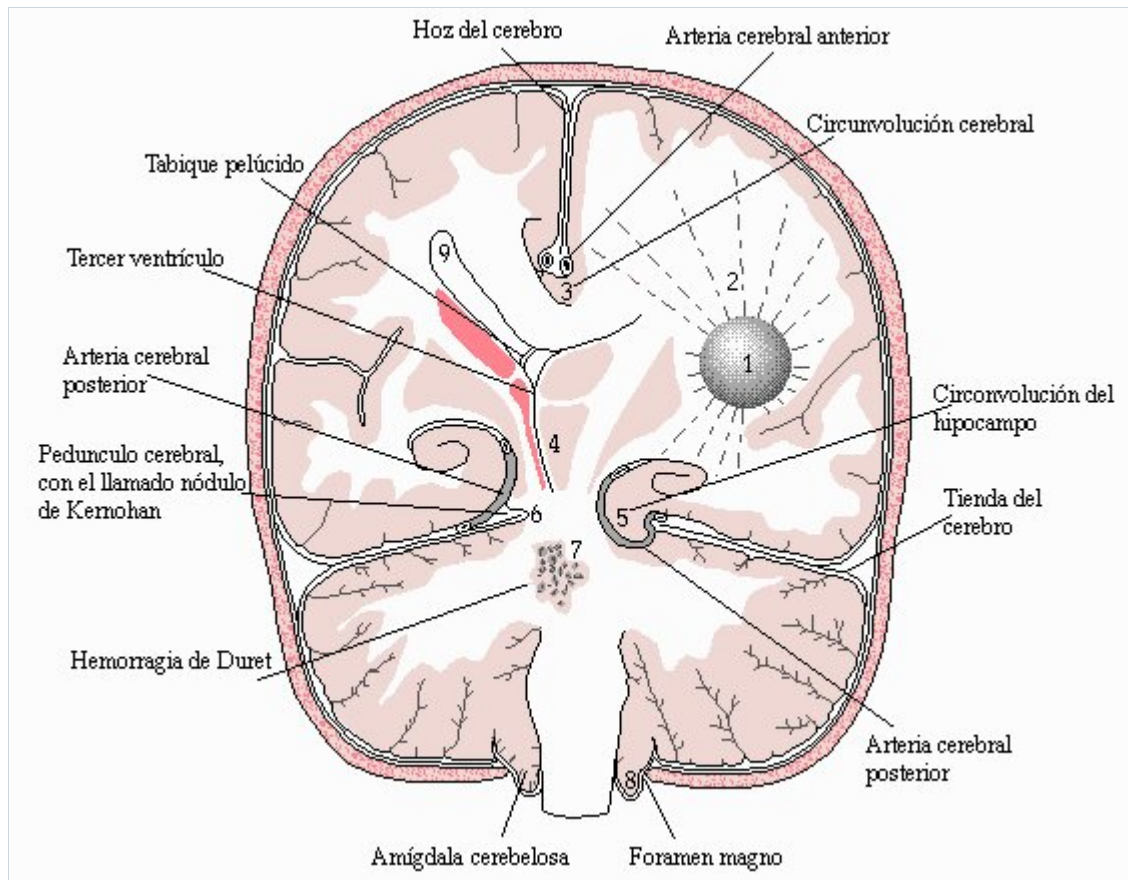


Figura 1 Tumor en el hemisferio cerebral Este dibujo esquemático muestra un tumor cerebral en el hemisferio cerebral (1), el edema circundante (2) y varias áreas de herniación (3 a 8), que ocurren por el efecto de masa progresivo. También se ilustra el crecimiento del ventrículo del lado contralateral por la obstrucción del tercer ventrículo (9).

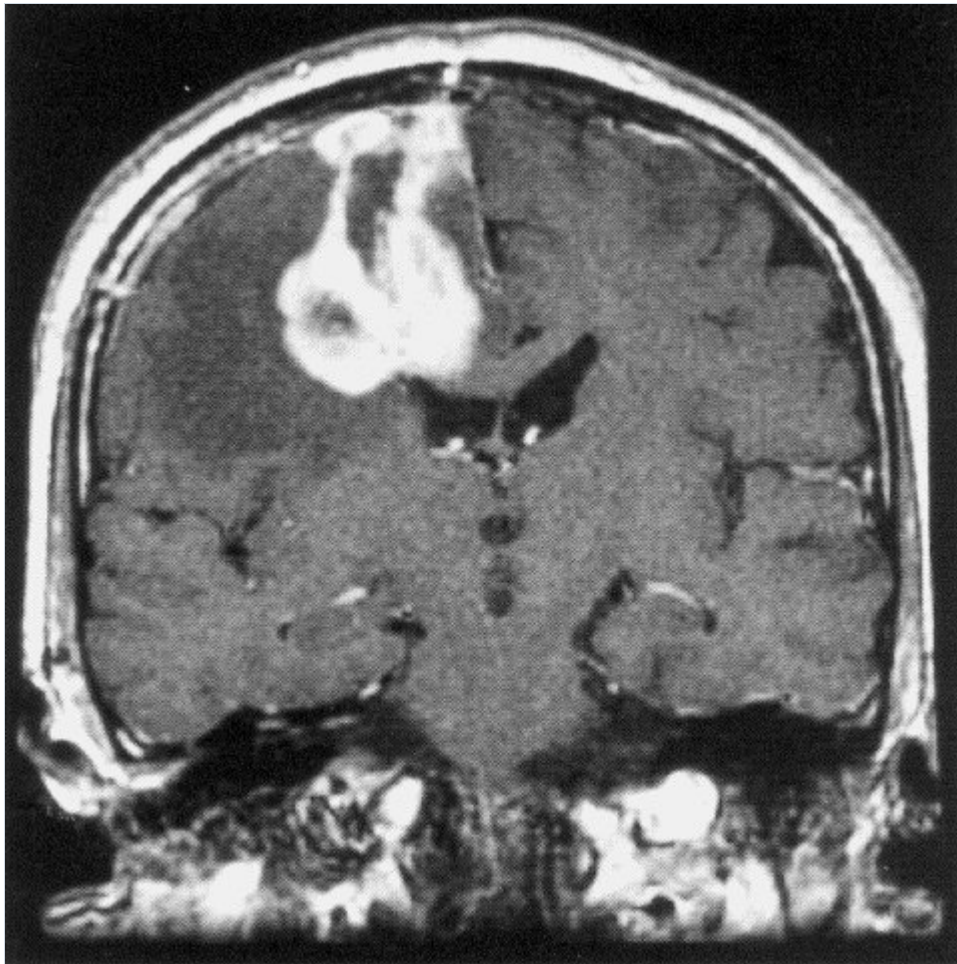


Figura 2a Glioma de alto grado de malignidad (a) Imagen por resonancia magnética (IRM) de una sección frontal semejante a la figura 1 que muestra las características de un glioma de alto grado de malignidad. El tumor tiene forma irregular y el borde de reforzamiento por el contraste es grueso e irregular. Este borde está rodeado de edema, que se indica por la hipointensidad alrededor del área de reforzamiento. (b) En esta IRM se observan las características de un tumor metastásico, diferentes a las del glioma. El tumor es más esférico y el borde de contraste es relativamente delgado y regular. El área gruesa en la porción superior del tumor es una hemorragia, no reforzamiento por contraste. Existe gran edema de la sustancia blanca, indicado por la hipointensidad que rodea al tumor. (c) IRM de un linfoma primario del sistema nervioso central con lesiones múltiples, una de las cuales es periventricular, y que muestran de modo uniforme reforzamiento con el contraste. Existe poco edema circundante. Los bordes del tumor están menos bien definidos que los del glioma de alto grado de malignidad o del tumor metastásico.

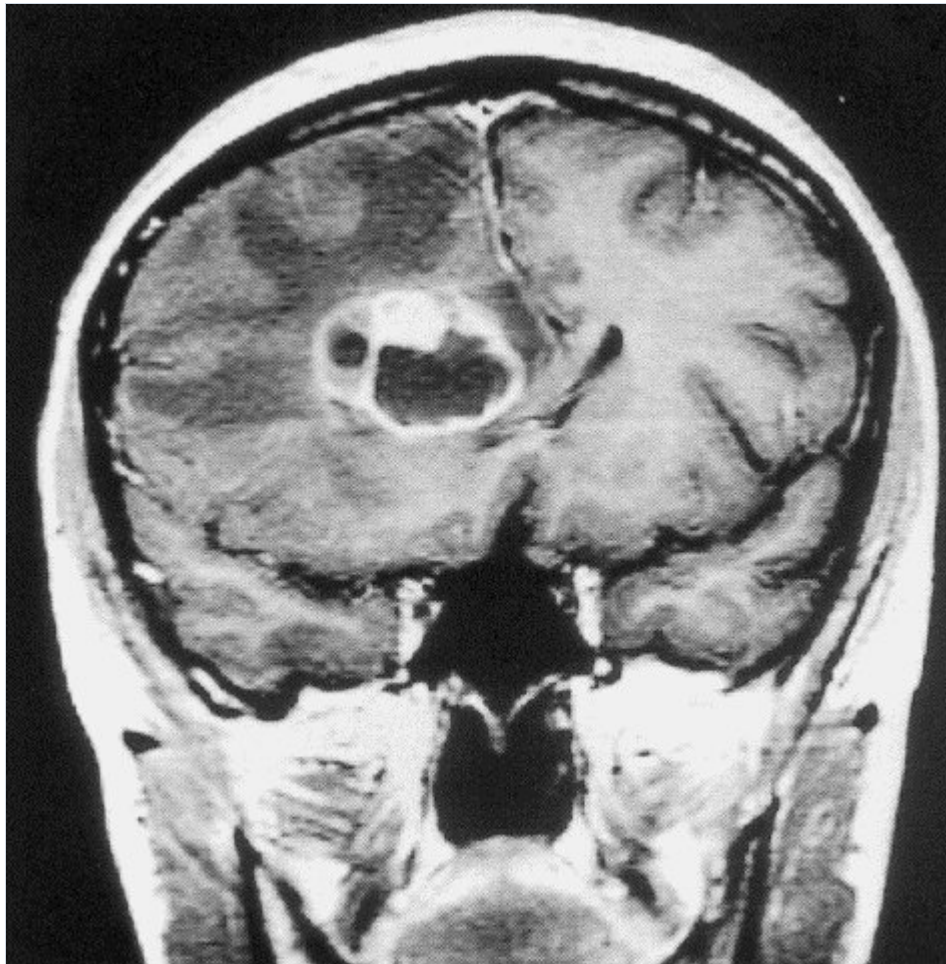


Figura 2b Glioma de alto grado de malignidad (a) Imagen por resonancia magnética (IRM) de una sección frontal semejante a la figura 1 que muestra las características de un glioma de alto grado de malignidad. El tumor tiene forma irregular y el borde de reforzamiento por el contraste es grueso e irregular. Este borde está rodeado de edema, que se indica por la hipointensidad alrededor del área de reforzamiento. (b) En esta IRM se observan las características de un tumor metastásico, diferentes a las del glioma. El tumor es más esférico y el borde de contraste es relativamente delgado y regular. El área gruesa en la porción superior del tumor es una hemorragia, no reforzamiento por contraste. Existe gran edema de la sustancia blanca, indicado por la hipointensidad que rodea al tumor. (c) IRM de un linfoma primario del sistema nervioso central con lesiones múltiples, una de las cuales es periventricular, y que muestran de modo uniforme reforzamiento con el contraste. Existe poco edema circundante. Los bordes del tumor están menos bien definidos que los del glioma de alto grado de malignidad o del tumor metastásico.

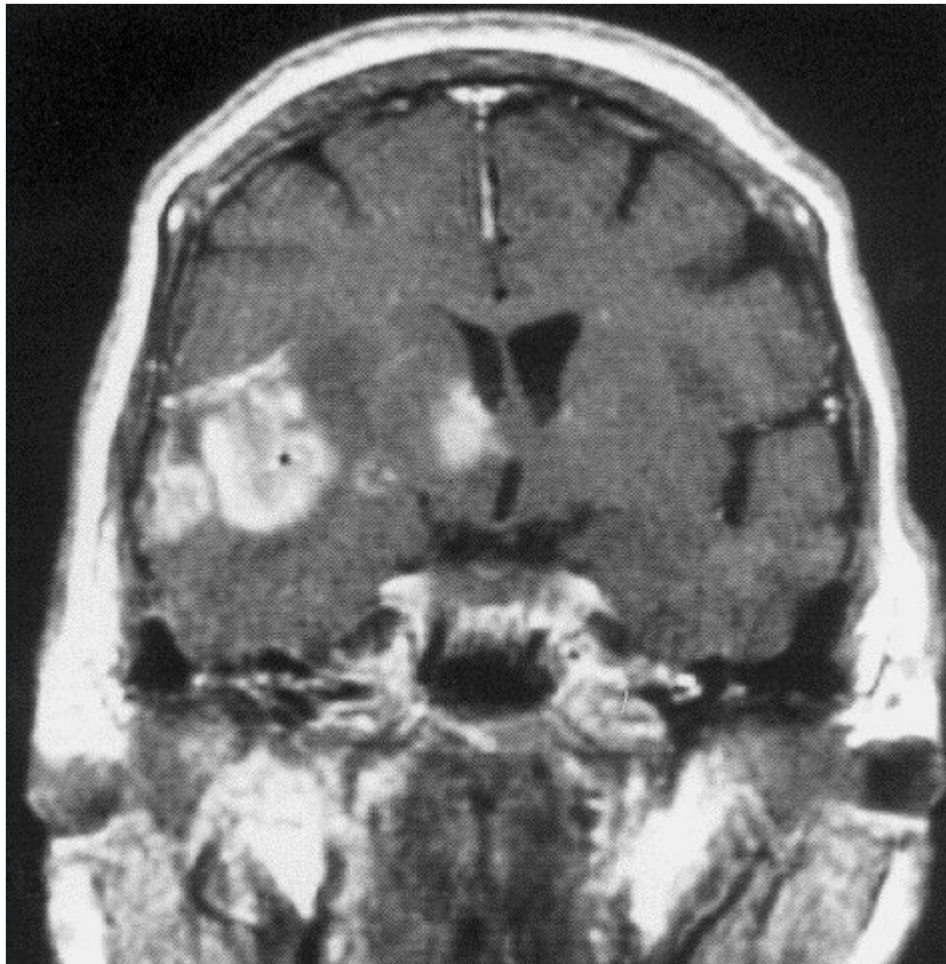


Figura 2c Glioma de alto grado de malignidad (a) Imagen por resonancia magnética (IRM) de una sección frontal semejante a la figura 1 que muestra las características de un glioma de alto grado de malignidad. El tumor tiene forma irregular y el borde de reforzamiento por el contraste es grueso e irregular. Este borde está rodeado de edema, que se indica por la hipointensidad alrededor del área de reforzamiento. (b) En esta IRM se observan las características de un tumor metastásico, diferentes a las del glioma. El tumor es más esférico y el borde de contraste es relativamente delgado y regular. El área gruesa en la porción superior del tumor es una hemorragia, no reforzamiento por contraste. Existe gran edema de la sustancia blanca, indicado por la hipointensidad que rodea al tumor. (c) IRM de un linfoma primario del sistema nervioso central con lesiones múltiples, una de las cuales es periventricular, y que muestran de modo uniforme reforzamiento con el contraste. Existe poco edema circundante. Los bordes del tumor están menos bien definidos que los del glioma de alto grado de malignidad o del tumor metastásico.

Encefalopatía anóxica, metabólica y tóxica

VII ENCEFALOPATIA ANOXICA, METABOLICA Y TOXICA

DR. MICHAEL J. AMINOFF

El término encefalopatía suele usarse para designar la disfunción cerebral difusa. Esta disfunción se manifiesta de modo típico por alteraciones en la función cortical y trastornos de la conciencia, que varían de estados confusionales leves (i.e., obnubilación) hasta el coma. Las alteraciones de la conciencia reflejan disfunción de ambos hemisferios cerebrales o del sistema reticular ascendente del tallo cerebral. Las encefalopatías pueden caracterizarse también por deficiencias focales, reflejando disfunción cerebral más localizada. Sin embargo, en general la causa suele ser un trastorno sistémico que afecta al cerebro en forma difusa, aunque algunas regiones pueden lesionarse más que otras. Varios mecanismos pueden contribuir a las encefalopatías, pero los factores de anoxia, tóxicos y metabólicos son los más importantes y pueden causar alteraciones estructurales secundarias del cerebro.

Evaluación clínica

Las encefalopatías metabólicas y tóxicas no pueden distinguirse con confianza de las causadas por una masa ocupativa, pero pueden señalarse varios aspectos. El inicio suele ser insidioso, excepto cuando existe evento agudo responsable, como un paro cardíaco o la sobredosis de sustancias. En general, los datos neurológicos son simétricos o de distribución multifocal, y son comunes el temblor, la asterixis y las mioclonías. La asterixis (conocida en ocasiones como temblor de aleteo) consiste en lapsos breves de contracción muscular sostenida, como cuando se sostienen los brazos en extensión contra la gravedad. No existen signos focales o de lateralización y, cuando se presentan, en ocasiones alternan de un lado a otro. Con algunas excepciones, la conservación de las respuestas pupilares en el contexto de alteración en la función del tallo cerebral es muy sugestivo de un problema metabólico o tóxico. El manejo inmediato de las encefalopatías se resume en la Tabla 1.

Tabla 1 Manejo inmediato de los pacientes con encefalopatía de causa incierta

Mantener una respiración y circulación adecuadas

Obtener muestras de sangre para determinar lo siguiente:

- Glucosa sérica y electrolitos
- Biometría hemática completa y velocidad de sedimentación globular
- Pruebas de función hepática y renal
- Toxicología

Obtener muestra del orina para estudio toxicológico

En el estado de coma de inicio agudo y causa desconocida, administrar lo siguiente:

- Dextrosa, 25 g I.V. (para tratar una posible hipoglucemia)
- Tiamina, 100 mg I.V: (para prevenir o tratar la encefalopatía de Wernicke)
- Naloxona, 1 mg I.V: (para tratar una posible sobredosis de opiáceos)

Examen clínico general y neurológico

Tomografía computada de cráneo (si se sospecha lesión intracraneana focal)

Punción lumbar (si se sospecha meningitis o hemorragia subaracnoidea)

Determinaciones de gas en sangre arterial (para distinguir entre las diferentes causas de encefalopatía metabólica)

Radiografía de tórax

Investigación y tratamiento subsecuentes según los resultados de los estudios iniciales

HISTORIA

La evaluación requiere una historia clínica detallada para determinar la causa de la encefalopatía y el pronóstico de recuperación. Es importante determinar si los síntomas neurológicos comenzaron en forma súbita (como en la patología vascular) o gradual, si los síntomas han progresado desde su inicio, y si fueron precedidos por otros síntomas y signos que puedan sugerir la causa de la disfunción. Ocurren crisis convulsivas generalizadas en estados de supresión de medicamentos y alcohol, en varias otras encefalopatías tóxicas y metabólicas y en las lesiones estructurales del cerebro. Las crisis parciales son más sugestivas de patología focal, pero pueden ocurrir en diversos trastornos metabólicos, en especial cuando el padecimiento se instala sobre una lesión estructural focal previa, como un infarto cerebral antiguo. También debe revisarse la historia previa. Por ejemplo, los datos clínicos sugestivos de diabetes indican que la obnubilación puede deberse a hipoglucemia iatrógena o a un estado hiperosmolar no cetósico, mientras que la obnubilación en un paciente alcohólico puede ser metabólica (i.e., causada por enfermedad hepática o deficiencia de tiamina), tóxica (v.gr., causada

por intoxicación con alcohol o supresión), infecciosa o traumática.

EXAMEN FISICO

El examen físico general del paciente con encefalopatía es muy importante. Por ejemplo, la ictericia, las hemorragias petequiales, la hemorragia gastrointestinal, la ascitis o la hipertermia pueden indicar disfunción hepática. Una fascies tosca, el cabello seco o la bradicardia sugieren hipotiroidismo. El acné, la obesidad y la hipertensión son comunes en el síndrome de Cushing. Las huellas de piquetes en la piel sugieren la posibilidad de encefalopatía tóxica. La hipertensión sugiere que la encefalopatía tiene causa metabólica (v.gr., renal o endocrinológica) o isquémica (v.gr., cerebrovascular o cardiovascular), y la hipotermia sugiere una posible causa metabólica o tóxica. Sin embargo, los signos individuales pueden ser equívocos, y deben evaluarse dentro de su contexto clínico. Por ejemplo, la fiebre y la taquicardia son signos comunes de infección, pero ocurren también en los estados de supresión de drogas y alcohol.

EXAMEN NEUROLOGICO

El examen neurológico debe definir la naturaleza y severidad de la encefalopatía, y excluir un trastorno primario del sistema nervioso central. Una encefalopatía asociada con signos de irritación peritoneal sugiere meningitis o hemorragia subaracnoidea, mientras que un déficit neurológico focal o la evidencia de aumento en la presión intracraneana obliga a excluir una lesión intracraneana ocupativa. En las encefalopatías metabólicas o tóxicas no suelen existir signos neurológicos de focalización o lateralización, pero su presencia no excluye estos padecimientos.

Al determinar la naturaleza y severidad de una encefalopatía se evalúa el estado mental con especial atención al nivel de conciencia, según la capacidad de atención y la respuesta a estímulos verbales o dolorosos. Si es posible debe evaluarse la orientación, el comportamiento, el lenguaje, el estado de ánimo y el afecto, el contenido del pensamiento y la memoria. El examen breve del SNC incluye la evaluación de los pares craneales (en especial las respuestas pupilares) y de las funciones sensorimotoras en extremidades, incluyendo reflejos tendinosos y respuestas plantares.

Aunque las respuestas pupilares a la luz suelen ser normales en personas con encefalopatías metabólicas y tóxicas, pueden ocurrir diversas alteraciones pupilares. Por ejemplo, las pupilas dilatadas fijas o con poca respuesta suelen deberse a anoxia cerebral aguda o intoxicación con agentes anticolinérgicos o simpaticomiméticos, dependiendo de las circunstancias, también deben sugerir una lesión ocupativa intracraneal con herniación. Las pupilas puntiformes son características en la intoxicación por opioides, organofosfatos o uso de gotas oculares mióticas. También pueden ser una secuela de daño

en la protuberancia, por un evento cerebrovascular, por ejemplo. La asimetría anormal del tamaño o respuesta pupilar sugiere una lesión del tallo cerebral (o de nervios craneales), y es poco frecuente en encefalopatías metabólicas y tóxicas. Deben evaluarse los movimientos oculares reflejos. En los pacientes comatosos puede ocurrir pérdida de las respuestas oculovestibulares por una lesión pontina estructural o por intoxicación con sedantes. Por el contrario, la desviación hacia abajo de uno o ambos ojos al estimular con agua fría en forma unilateral sugiere intoxicación con sedantes.

Al progresar la encefalopatía, el paciente presenta estado de coma. La profundidad del mismo se caracteriza mejor por la respuesta a estímulos externos [*ver tabla 2*]. Las respuestas de lateralización sugieren una lesión estructural, mientras que ocurren respuestas simétricas bilaterales con patología estructural o tóxica-metabólica. En los casos de lesiones estructurales progresivas o que se expanden y que causan herniación transtentorial, puede ocurrir pérdida de la función cortical en una secuencia rostrocaudal¹ [*ver tabla 2*].

Tabla 2 Evaluación del nivel de conciencia

<i>Nivel de conciencia</i>	<i>Características</i>
Estado confusional	El paciente está desorientado, irritable y con poca capacidad de atención Puede presentar alucinaciones y delusiones
Estupor	El paciente no está atento, está adormilado y no responde, pero puede despertar por periodos cortos ante estímulos intensos
Coma	El paciente no responde ni despierta En pacientes con herniación transtentorial puede determinarse el nivel de disfunción
Nivel diencefálico	Pupilas reactivas Respuestas oculocefálicas conservadas
Temprano	Respuesta dirigida al dolor
Tardío	Respuesta de decorticación al dolor
Nivel de mesencéfalo	Pupilas fijas y de tamaño medio Respuestas oculocefálicas anormales Respuesta de descerebración al dolor
Nivel de tallo cerebral bajo	Pupilas fijas y de tamaño medio Respuestas oculocefálicas anormales No hay respuesta de las extremidades superiores al dolor

Encefalopatías anóxicas

TRASTORNOS CARDIACOS

Paro circulatorio

El paro circulatorio temporal puede causar isquemia cerebral global y, por lo tanto, síncope, en ocasiones precedido por síntomas premonitorios inespecíficos como parestesias, sensación de cabeza ligera, palpitaciones y visión obscura. El síncope se

asocia con palidez y pérdida del tono muscular, pero con la isquemia prolongada ocurren posturas tónicas, en ocasiones acompañadas de movimientos bruscos irregulares que parecen convulsiones.² Si ocurre confusión postictal, dura menos de un minuto. El síncope puede relacionarse con patología cardíaca, disautonomía, hipotensión postural, endocrinopatías y trastornos metabólicos. Sin embargo, el síncope neurocardiogénico (vasovagal) es la variedad más común.

Dependiendo de su duración, la fibrilación auricular o la asistolia pueden causar daño cerebral anoxo-isquémico irreversible. El pronóstico varía según la edad del paciente, la duración del paro y el tiempo transcurrido antes de iniciar la reanimación cardíaca y los procedimientos de desfibrilación. El paro circulatorio por fibrilación ventricular tiene mejor pronóstico que por asistolia. Las consecuencias neurológicas del paro pueden relacionarse con el acúmulo de calcio intracelular, mayores concentraciones extracelulares de glutamato y aspartato, y mayores niveles de radicales libres.

En el sistema nervioso maduro la materia gris suele ser más vulnerable a la isquemia que la blanca, y la corteza cerebral es más sensible que el tallo cerebral. Las áreas denominadas divisorias, irrigadas por arterias de mayor calibre, son especialmente vulnerables.

El paro circulatorio de menos de cinco minutos de duración causa confusión transitoria o pérdida de la conciencia temporal y deterioro de la función cognoscitiva. Por lo general existe recuperación completa, pero en algunos pacientes el paro es seguido por una encefalopatía desmielinizante después de siete a 10 días, con mayor disfunción cognoscitiva y daño piramidal o extrapiramidal que puede tener una evolución fatal.³ Estos pacientes recuperan la conciencia varias horas después del paro circulatorio, pero después desarrollan deficiencias neurológicas progresivas, como deterioro intelectual, cambios en la personalidad, crisis convulsivas, ceguera cortical, síndromes amnésicos o, con menos frecuencia, síndrome de bloqueo, síndromes extrapiramidales, paresia hibráquial o mioclonías de intención (acción). También puede ocurrir disfunción medular, pero es poco frecuente.

El paro circulatorio por más de cinco minutos de duración puede causar daño cerebral extenso e irreversible, ocasionando coma prolongado. El pronóstico para la supervivencia o recuperación útil es malo, en especial cuando se pierden los reflejos del tallo cerebral (en especial la respuesta pupilar a la luz). En especial, la pérdida de reactividad pupilar por más de 24 horas o la persistencia del estado de coma por más de cuatro días indican una mala evolución. En un estudio, los pacientes comatosos que sobrevivieron a un paro cardíaco y tenían pupilas no reactivas, ausencia de apertura ocular en respuesta al dolor o ausencia de respuestas motoras o respuestas reflejas tres días después del inicio del estado de coma, no sobrevivieron ni recuperaron un estado funcional independiente útil

[ver tabla 3].⁴ En este estudio el factor predictor aislado más exacto de mala evolución inmediatamente después de la recuperación de la circulación espontánea fue la ausencia de respuesta pupilar a la luz (en 82 por ciento de los casos). De 89 pacientes con respuestas pupilares ausentes, 73 tuvieron mala evolución (i.e., muerte o estado vegetativo persistente).⁴ Incluso en los casos en que se recupera la conciencia, los signos neurológicos focales o multifocales pueden indicar incapacidad importante por deficiencias motoras focales, alteraciones extrapiramidales (v.gr., parkinsonismo), pérdida sensorial, crisis convulsivas, mioclonías y alteraciones en la función cortical superior, que se recuperan en forma tardía y muchas veces incompleta. Las mioclonías de intención (acción) son especialmente características en estas circunstancias, suelen activarse por varios estímulos sensoriales y mejora en algunas ocasiones con clonacepam, valproato, piracetam o 5-hidroxitriptofano.

Tabla 3 Evaluación clínica del pronóstico en pacientes comatosos que sobreviven a un paro cardíaco			
Signo	Pacientes con mala evolución (%)		
	Inmediata	Día 3	Día 7
Ausencia de respuesta a dolor			
No apertura ocular	69	100	100
No respuesta motora	75	100	100
Ausencia de respuesta a estímulos verbales	67	94	100
Ausencia de respuesta pupilar	3	100	100

Algunos pacientes nunca recuperan la conciencia después del paro circulatorio, y persiste en un estado vegetativo o muestran evidencias de muerte cerebral. El estado vegetativo persistente se caracteriza por retorno de los ciclos de sueño-vigilia y de varias actividades reflejas, aunque no existen signos de despertar.^{5,6} La muerte cerebral se define como la pérdida de toda la actividad cerebral, incluyendo la de la corteza y del tallo cerebrales, por lo menos durante seis horas, confirmada por evidencia electroencefalográfica de inactividad, o durante 24 horas si no existe evidencia electroencefalográfica. Una prueba clínica útil en pacientes con probable muerte cerebral es la prueba de apnea, que consiste en la evaluación de la respuesta respiratoria del tallo cerebral permitiendo que la tensión de bióxido de carbono (PaCO₂) aumente a 60 mm Hg mientras se administra 100

por ciento de oxígeno a través de la sonda endotraqueal. Los pacientes con muerte cerebral no tienen respuesta ventilatoria a la prueba de apnea.⁷

La muerte cerebral puede simularse clínicamente por la hipotermia extrema, la sobredosis de sedantes y el bloqueo neuromuscular. Siempre deben excluirse estas posibilidades, en especial si no existe una historia clara de paro circulatorio.

Cateterismo y cirugía cardiacos

En ocasiones el cateterismo cardiaco o la angioplastia percutánea transluminal coronaria pueden causar embolias cerebrales que profocan deficiencias neurológicas focales o una encefalopatía manifestada por alteraciones en la conducta. La encefalopatía, las crisis convulsivas y el infarto cerebral posteriores a una cirugía cardiaca suelen ser causados por hipoxia o embolias. La encefalopatía posoperatoria también puede relacionarse con alteraciones metabólicas, medicamentos, infecciones (en especial en pacientes inmunosuprimidos), o síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Las crisis convulsivas posoperatorias pueden ser ocasionadas por isquemia cerebral focal o generalizada, alteraciones de electrolitos o metabólicas o SDOM. La detección de la causa precisa de la encefalopatía en estos casos puede ser difícil. Después de la derivación cardiopulmonar puede ocurrir hemorragia intracraneal por menor adherencia plaquetaria y menores niveles de los factores de la coagulación.

Puede presentarse encefalopatía después de un trasplante cardiaco como efecto adverso de un agente inmunosupresor o como resultado de una infección (v.gr., meningitis, meningoencefalitis o absceso cerebral) relacionada al tratamiento inmunosupresor.⁸ Los organismos infectantes incluyen *Aspergillus*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Nocardia* y virus. En los pacientes que reciben agentes inmunosupresores por tiempo prolongado, puede desarrollarse encefalopatía por la presencia de un linfoma primario del SNC.

La ocurrencia de encefalopatía después de la cirugía de derivación coronaria puede deberse a un infarto, que se desarrolla en alrededor del cinco por ciento de los pacientes operados⁹ y se debe a una embolia o, con menos frecuencia, a hipoperfusión de la región divisoria.¹⁰ Un soplo carotídeo o la evidencia radiográfica de aterosclerosis de la arteria carótida no aumenta con claridad el riesgo de evento cerebrovascular, y se ha puesto en duda la utilidad de la endarterectomía carotídea antes de la cirugía cardiaca.¹¹

En raros casos los pacientes no recuperan la conciencia después de la cirugía, y no pueden identificarse causas metabólicas específicas. Es probable que esta encefalopatía sea resultado de isquemia o hipoxia cerebral difusa. En ocasiones existen infartos hemisféricos o multifocales, que son los responsables.⁹

Encefalopatías metabólicas

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Hipoxia e hipercapnia

La patogenia de las alteraciones neurológicas asociadas con hipoxia e hipercapnia no se comprende aún del todo porque la hipoxia suele asociarse con alteraciones ácido-base y provoca cambios hematológicos y bioquímicos que afectan a la función cerebral. Además, tanto la hipercapnia como la hipoxemia pueden ser consecuencia de deterioro en la ventilación, y sus secuelas neurológicas no se distinguen con facilidad.

La insuficiencia pulmonar crónica provoca una encefalopatía caracterizada por cefalea, confusión, desorientación y trastornos de la función cognoscitiva. El examen puede revelar temblor postural, mioclonías, asterixis e hiperreflexia, en ocasiones existe papiledema. Estos datos no son solo resultado de la hipoxia cerebral, sino también consecuencia de la hipercapnia, que produce vasodilatación cerebral, aumento en la presión del líquido cefalorraquídeo y alteración del pH del LCR.

La enfermedad de las alturas puede causar un tipo de encefalopatía caracterizado por cefalea, fatiga, anorexia, náusea, mala concentración y alteraciones del sueño. Los síntomas de la enfermedad de las alturas comienzan horas a días después de ascender a más de 10,000 pies. En los casos severos o cuando la altitud es mucha se altera la conciencia y puede ocurrir estado de coma, en ocasiones con evolución fatal. El edema cerebral causa papiledema, hemorragias retinianas, neuropatías craneales, varias deficiencias sensorimotoras y alteraciones del comportamiento. Las bases de la enfermedad de las alturas se desconocen, pero los esteroides pueden prevenir o aliviar los síntomas.¹²

Hipocapnia

La hipocapnia es causada por hiperventilación, y provoca vasoconstricción cerebral, menor disponibilidad periférica de oxígeno y alteración en el balance iónico del calcio. La encefalopatía resultante se manifiesta por sensación de cabeza ligera, parestesias, trastornos visuales, cefalea, inestabilidad, temblor, náusea, palpitaciones y pérdida de la conciencia. También ocurren calambres musculares y espasmo carpopedal. Las muchas causas de hiperventilación incluyen coma hepático, lesiones del tallo cerebral y algunas enfermedades cardiopulmonares, aunque en muchos casos no se encuentra una causa específica.

SEPSIS

Los casos de sepsis pueden complicarse por encefalopatía difusa con obnubilación progresiva, en especial en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. La causa de la encefalopatía relacionada con la sepsis no está clara, pero puede relacionarse con infección cerebral directa, toxinas producidas por los organismos que infectan otros tejidos, alteraciones en la microcirculación cerebral, trastornos metabólicos y los efectos de los medicamentos.¹³ La encefalopatía relacionada con la sepsis tiende a ser peor en la noche, se asocia con alteraciones EEG importantes y con frecuencia desaparece en forma espontánea. El manejo consiste en tratar las infecciones en forma enérgica, corregir las alteraciones metabólicas y revisar los requerimientos de medicamentos.

ENFERMEDAD HEPATICA

Encefalopatía portosistémica

Puede presentarse encefalopatía en casos de enfermedad hepática crónica, que en ocasiones precede a las manifestaciones sistémicas de disfunción hepática. Esta puede ser precipitada por hemorragia gastrointestinal, ingesta elevada de proteínas, uso de ciertos sedantes y diuréticos o sepsis. La encefalopatía portosistémica se caracteriza por un estado mental fluctuante anormal, con frecuencia de inicio insidioso, lo que retrasa su detección clínica. Pueden ocurrir somnolencia, obnubilación e inquietud, que pueden progresar a estado de coma. Los reflejos oculares están conservados, pero pueden encontrarse en ocasiones movimientos oculares no conjugados o desviación ocular tónica (hacia abajo). Es frecuente el temblor fino (asterixis), y en los casos graves pueden existir posturas de descerebración o decorticación, hiperreflexia y respuestas plantares extensoras bilaterales. Las pruebas de función hepática de rutina pueden no correlacionar con la severidad de la encefalopatía. La concentración de amoníaco en sangre arterial en ayuno y los datos del EEG de actividad difusa lenta asociada con ondas trifásicas son útiles para determinar la gravedad. Con frecuencia coexiste alcalosis respiratoria. El LCR suele mostrar alteraciones inespecíficas, pero el aumento en la concentración de glutamina es muy sugestiva de encefalopatía hepática. Pueden encontrarse señales de intensidad anormal en los ganglios basales en la imagen de resonancia magnética de T₁. Se desconoce el mecanismo por el que se presenta la encefalopatía portosistémica.¹⁴ El tratamiento consiste en restringir las proteínas de la dieta, controlar la hemorragia digestiva, retirar la sangre del tubo digestivo, administrar lactulosa o neomicina, corregir las alteraciones asociadas de electrolitos, bioquímicas y hematológicas, y en medidas de apoyo general .

Degeneración hepatocerebral crónica no-wilsoniana

Algunos pacientes con enfermedad hepática crónica desarrollan una deficiencia neurológica permanente que recuerda a la de la enfermedad de Wilson, con temblor de intención, ataxia, disartria y coreoatetosis. La gravedad correlaciona mejor con el nivel de amoniaco arterial en ayuno. Los estudios de neuroimagen pueden ser anormales. No existe tratamiento específico.

Trasplante hepatico

El empeoramiento de la encefalopatía pronto después del trasplante de hígado sugiere rechazo del órgano, anoxia cerebral o una complicación por los agentes inmunosupresores, en especial la ciclosporina. Pueden ocurrir crisis convulsivas, lo que sugiere alteraciones metabólicas, enfermedad cerebrovascular, infecciones o complicaciones por medicamentos. La encefalopatía que se presenta semanas o meses después del trasplante suele ser causada por infecciones o neoplasias del sistema nervioso central.

ENCEFALOPATIA PANCREATICA

La pancreatitis aguda se ha asociado con una encefalopatía transitoria, pero sus síntomas son inespecíficos y recuerdan a otras encefalopatías metabólicas. Por lo tanto, el diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas metabólicas.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La deficiencia nutricional es la causa habitual de cualquier complicación neurológica en los trastornos gastrointestinales, pero es casi imposible determinar cuál es el nutriente responsable. Ocurren complicaciones neurológicas en hasta el 15 por ciento de los pacientes sometidos a resección gástrica. La absorción de vitamina B₁₂ está alterada por pérdida del factor intrínseco gástrico, y esto causa diversos trastornos. La plicatura gástrica se ha asociado con encefalopatía inespecífica,¹⁵ mielopatía, polineuropatía, encefalopatía de Wernicke y ambliopía nutricional, pero se desconoce al elemento nutricional responsable. La enteropatía crónica por gluten causa alteraciones del SNC progresivas y en ocasiones fatales, con alguna combinación de encefalopatía, mielopatía, trastornos cerebelosos y neuropatía periférica.¹⁶

INSUFICIENCIA RENAL

La encefalopatía urémica se parece clínicamente a otras encefalopatías metabólicas, y su gravedad no puede relacionarse con alguna alteración de laboratorio en especial. Su fisiopatogenia no es muy clara, pero el trastorno suele atribuirse al acúmulo de ácidos

orgánicos tóxicos en el SNC o a los efectos tóxicos directos de la hormona paratiroidea.¹⁷

Síndrome de desequilibrio de diálisis

El síndrome de desequilibrio de diálisis consiste en una encefalopatía caracterizada por cefalea, irritabilidad, agitación, somnolencia, crisis convulsivas, calambres musculares y náusea. Ocurre durante o después de la hemodiálisis o diálisis peritoneal y se ha relacionado con el desplazamiento del agua al cerebro.¹⁷ Otras características del síndrome de desequilibrio de diálisis incluyen exoftalmos, aumento en la presión intraocular e intracraneana y papiledema.

Demencia por diálisis

En algunos pacientes sometidos a diálisis por más de un año se desarrolla un tipo de encefalopatía denominado demencia por diálisis. La causa de este trastorno aún se desconoce. Se ha sugerido que se debe a intoxicación por aluminio por dos motivos: (1) se encuentran mayores concentraciones cerebrales de aluminio en el examen posmortem, y (2) la demencia por diálisis es menos común ahora que se ha retirado al aluminio de los dializados. Un dato característico temprano es el lenguaje dubitativo, que causa que el paciente no hable. Al avanzar el problema se deteriora la función intelectual y se desarrollan alucinaciones, delusiones, crisis convulsivas, mioclonías, asterixis, trastornos de la marcha y otras alteraciones neurológicas. Suele presentarse la muerte antes de un año. Con frecuencia se prescribe desferroxamina, un agente quelante de aluminio, pero se desconoce la duración óptima del tratamiento. El tratamiento con desferroxamina puede exacerbar la encefalopatía en pacientes con concentraciones séricas de aluminio altas,¹⁸ y puede provocar trastornos visuales y auditivos.¹⁹

Trasplante renal

El tratamiento inmunosupresor a largo plazo en pacientes sometidos a trasplante renal puede causar complicaciones encefalopáticas.

TRASTORNOS DE ELECTROLITOS

Sodio

La hiponatremia y la hipernatremia tienen varias causas. La encefalopatía resulta de cambios rápidos en la concentración sérica de sodio porque se altera el equilibrio osmótico entre el LCR y otros líquidos corporales. Ocurre alteración en el estado cognoscitivo y de alerta, y puede presentarse estado de coma. Otros datos asociados incluyen mioclonías, asterixis, temblor y crisis convulsivas. Estas últimas responden poco

a los anticonvulsivantes si no se ha corregido antes la alteración metabólica. En la hiponatremia pueden presentarse deficiencias motoras focales (v.gr., hemiparesia) en ausencia de alguna lesión estructural, o en la hipernatremia como consecuencia de hemorragias intracerebrales o subdurales debidas a constricción osmótica cerebral, con tracción secundaria de los vasos sanguíneos.

En los pacientes con síndromes agudos cerebrales, como hemorragia subaracnoidea, la hiponatremia se atribuye con frecuencia y en forma errónea al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). Es importante recordar que la hiponatremia en esos pacientes se debe más a pérdida de sal que a SIHAD: el volumen plasmático está reducido, más que normal o aumentado. La restricción de líquidos exacerbará la hipovolemia y puede ocasionar isquemia cerebral. La hiponatremia debe corregirse a una velocidad no mayor de 12 mEq/L/día porque su corrección más rápida puede causar mielinolisis pontina central [*ver adelante*, Deficiencias nutricionales].²⁰ La mielinolisis pontina central puede impedir la mejoría de la encefalopatía hiponatrémica o presentarse después. Cuando es severa causa obnubilación, cuadriparesia espástica o flácida y parálisis pseudobulbar. En los casos leves las alteraciones clínicas son mínimas, a pesar de alteraciones características en la IRM.

Potasio

Las alteraciones en la concentración sérica de potasio pueden tener muchas causas. Por lo general la hipercalemia causa trastornos del ritmo cardiaco antes de afectar la función neurológica, pero en ocasiones la arritmia se acompaña de parestesias quemantes, parálisis flácida progresiva, disminución de los reflejos tendinosos y cambios mentales. El tratamiento depende de la causa subyacente, la gravedad de los trastornos de electrolitos y los hallazgos electrocardiográficos. La hipocalcemia suele causar disfunción neuromuscular reversible, más que una encefalopatía.

Calcio

La principal complicación neurológica de la hipercalcemia es una encefalopatía caracterizada por deterioro del nivel de conciencia, cefalea, apatía o inquietud y, en raros casos, crisis convulsivas. Las complicaciones neuromusculares (v.gr., debilidad muscular y fatiga) se deben a afección del sistema nervioso periférico.

La tetania es muy conocida como manifestación de la hipocalcemia, pero pueden ocurrir también crisis convulsivas focales o generalizadas, lo mismo que una encefalopatía caracterizada por confusión, alucinaciones, delusiones, psicosis, trastornos de la conciencia y deterioro cognoscitivo. Las crisis convulsivas son resistentes a los anticonvulsivantes hasta que se corrige la hipocalcemia. Otras alteraciones del SNC

incluyen parkinsonismo y corea que desaparecen al corregir los niveles de calcio en suero, aumento de la presión intracraneana y mielopatía.

Magnesio

La hipomagnesemia puede coexistir con hipocalcemia y tiene complicaciones neurológicas semejantes.²¹ La hipermagnesemia causa encefalopatía con mareo, confusión, menor respuesta y reflejos tendinosos disminuidos o ausentes. También pueden existir hipotensión, depresión respiratoria y debilidad por menor transmisión neuromuscular. En los casos severos se presenta estado de coma, en ocasiones con evolución fatal.

ENFERMEDAD HIPOFISIARIA

La encefalopatía es común en la enfermedad de Cushing, y se manifiesta por síntomas diversos, incluyendo ansiedad, inquietud, insomnio, depresión, euforia, excitación y psicosis. La hipertensión intracraneana, con sus efectos sobre la función cerebral, puede complicar al síndrome de Cushing, y ocurre especialmente después de la resección de un adenoma hipofisiario.

El hipopituitarismo causa apatía y deterioro intelectual, aunque se desconoce la causa hormonal específica de estos síntomas, ya que se afectan varias hormonas en forma simultánea.

La diabetes insípida causa también un tipo de encefalopatía que varía en gravedad desde la irritabilidad a la somnolencia y al estado de coma. Los pacientes presentan hipotensión e hipertermia. El tratamiento suele ser a base de vasopresina o un análogo de larga acción de ésta.

ENFERMEDAD TIROIDEA

Hipertiroidismo

En el hipertiroidismo es relativamente común la encefalopatía manifestada por ansiedad, inquietud, temblor, irritabilidad, labilidad emocional, mala concentración, cefalea e insomnio. La depresión y el letargo pueden ser frecuentes en los pacientes ancianos (i.e., hipertiroidismo apático), y pueden ocurrir crisis convulsivas.²² El examen suele revelar temblor postural e hiperreflexia generalizada. También se han descrito corea²³ y coreoatetosis paroxística.²⁴

La crisis de tirotoxicosis puede asociarse con trastornos encefalopáticos más severos, con

confusión y agitación que progresa al estado de coma. La crisis tirotoxicósica suele asociarse con fiebre, arritmias cardíacas y otras alteraciones sistémicas. Se trata con hidratación y enfriamiento, bloqueadores beta, esteroides y, en ocasiones, plasmaféresis.

Hipotiroidismo

Con frecuencia se observan cambios mentales en los casos de hipotiroidismo, y en ocasiones la apatía, somnolencia y mala concentración se atribuyen a depresión. También la función cognoscitiva puede deteriorarse, y ocurren confusión, delirio y psicosis.²⁵ Los síntomas revierten con la corrección del trastorno tiroideo. El hipotiroidismo severo puede causar deterioro de la conciencia aunado a hipotensión, hipotermia, falla respiratoria, hipoglucemia y otros trastornos metabólicos. Si el tratamiento se retrasa la encefalopatía progresa al estado de coma, en ocasiones con evolución fatal.

Tiroiditis de Hashimoto

En los pacientes con tiroiditis de Hashimoto puede desarrollarse una encefalopatía recurrente manifestada por confusión, alteraciones de la conciencia, crisis convulsivas, temblor y mioclonías. Son comunes los episodios de deterioro semejantes a un evento cerebrovascular, y los estudios demuestran alteración difusa en el EEG y aumento en la concentración de proteínas del LCR sin pleocitosis asociada, pero los estudios de neuroimagen no muestran alteraciones aparte de la captación en parches del isótopo en el gammagrama cerebral. El trastorno se trata con esteroides y tiene buen pronóstico a largo plazo.²⁶

DIABETES MELLITUS

En los pacientes diabéticos puede ocurrir encefalopatía como consecuencia de alteraciones metabólicas relacionadas directamente con la diabetes o su tratamiento, o relacionada con complicaciones de la enfermedad, como la insuficiencia renal (ver antes). También puede relacionarse con enfermedad cerebrovascular, que es relativamente frecuente en pacientes diabéticos, quienes tienen mayor incidencia de hipertensión y aterosclerosis.

La cetoacidosis diabética puede ser la manifestación inicial de una diabetes no detectada antes. El cuadro clínico es el de una encefalopatía, en este caso un estado alterado de la conciencia que progresa de confusión leve a coma. Si no existe lesión estructural cerebral subyacente, no suelen existir datos de focalización o lateralización. La encefalopatía puede ser multifactorial: la hipersomolaridad sérica, la acidosis y la coagulación intravascular diseminada (CID) pueden ser factores contribuyentes de importancia, y también pueden participar otras alteraciones metabólicas, la infección, los fenómenos

vasculares oclusivos y el edema cerebral. El tratamiento consiste en administración de líquidos y electrolitos además de insulina por vía intravenosa (10 a 20 unidades en forma de bolo, seguidas de infusión continua de 10 a 15 U/hr en solución salina normal, disminuyendo la dosis al reducirse la glucemia).

El coma hiperosmolar no cetósico ocurre típicamente en los pacientes ancianos con diabetes leve. La obnubilación progresiva es la manifestación clínica predominante, en ocasiones acompañada de crisis convulsivas y deficiencias focales. Pueden existir hipotensión y evidencia de deshidratación. El tratamiento incluye remplazo de líquidos con solución salina hipotónica (medio normal), corrección de la hipoglucemia con insulina intravenosa y de las otras alteraciones bioquímicas.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia causa una encefalopatía metabólica aguda que puede ocasionar daño cerebral irreversible si se retrasa el tratamiento. La causa más común de hipoglucemia es la administración de insulina en los pacientes diabéticos, otras causas incluyen enfermedad hepática, alcoholismo y varios tumores. La hipoglucemia provoca al inicio diaforesis, taquicardia, dilatación pupilar, temblor y cambios mentales que, dependiendo del nivel de hipoglucemia, pueden incluir ansiedad, confusión, estupor o coma. Los signos de advertencia de hiperactividad simpática pueden no ser evidentes en los pacientes con disfunción autonómica. Al aumentar la profundidad del estado de coma las respuestas plantares se vuelven extensoras y ocurre posición de decorticación o descerebración. Puede ocurrir disfunción del tallo cerebral (incluyendo respuestas pupilares anormales) y deficiencia neurológica focal temporal, que en ocasiones alterna de lado. En algunos pacientes las crisis convulsivas pueden ser la única manifestación de la hipoglucemia. La depresión de la respiración, de la frecuencia cardíaca y de los reflejos tendinosos presagia el desarrollo de daño cerebral irreversible. La administración de glucosa mejora o revierte los síntomas y signos en minutos, y no debe retrasarse hasta confirmar la hipoglucemia por laboratorio. Todos los pacientes que presentan una encefalopatía de causa incierta deben recibir de inmediato 50 ml de dextrosa al 50 por ciento por vía intravenosa.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

La encefalopatía de Wernicke es común en los pacientes alcohólicos. También ocurre en pacientes desnutridos (en especial cuando se administran glucosa o agentes hipoglucemiantes orales), en enfermos con diálisis renal, en pacientes obesos tratados con gastroplastía y en pacientes con vómito persistente.²⁷ La deficiencia de tiamina (vitamina B₁) es la responsable de las características distintivas de la encefalopatía de Wernicke, que incluyen oftalmoplegia (nistagmus, parálisis extraocular, parálisis de la

mirada extrema y, en ocasiones, oftalmoplegia internuclear), ataxia de la marcha y estados confusionales fluctuantes. Ocurren cambios patológicos en regiones características del tallo cerebral, en especial en los cuerpos mamilares y en el tálamo. Con frecuencia existe polineuropatía, y la afección hipotalámica puede originar hipotensión e hipotermia. El pronóstico depende del inicio rápido del tratamiento eficaz, que consiste en remplazo de tiamina (100 mg I.V. diario durante una semana, seguido de suplemento diario por vía oral). La mejoría de la oftalmoplegia comienza más o menos en un día, y de la encefalopatía en días a semanas, pero son frecuentes las secuelas.

Encefalopatía de Korsakoff

Como en el caso de la encefalopatía de Wernicke, la encefalopatía de Korsakoff se atribuye a deficiencia de tiamina, aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso.²⁷ La alteración selectiva de la memoria es la anomalía clínica predominante, pero el tratamiento con remplazo de tiamina rara vez causa mejoría. Existe deterioro importante de la memoria reciente y dificultad para memorizar cosas nuevas, aunque el recordar inmediato está conservado. Los pacientes no reconocen las deficiencias y en ocasiones confabulan. Pueden existir otras alteraciones cognoscitivas, pero son menos frecuentes. El trastorno es común en alcohólicos crónicos, con frecuencia en asociación con encefalopatía de Wernicke (i.e., síndrome de Wernicke-Korsakoff). Los cambios patológicos son semejantes en distribución a los de la encefalopatía de Wernicke (ver antes).

Encefalomielopatía necrosante subaguda

La encefalomielopatía necrosante suaguda ocurre como un trastorno autosómico recesivo en niños (rara vez en adultos). La distribución de los cambios patológicos recuerda la de la enfermedad de Wernicke, lo que sugiere que el trastorno se relaciona con una alteración del metabolismo de la tiamina. En ocasiones son útiles los suplementos de tiamina, pero la encefalomielopatía no es causada solo por deficiencias nutricionales, y se desconoce su fisiopatogenia precisa. Los síntomas y signos consisten en deterioro cognoscitivo, crisis convulsivas, debilidad flácida, atrofia óptica, nistagmus, ataxia, vómito y respiraciones irregulares. Puede ocurrir la muerte en pocos meses. No existe tratamiento específico.

Pelagra

La deficiencia de niacina (ácido nicotínico) causa encefalopatía, lesiones cutáneas, glositis, anemia y trastornos gastrointestinales (v.gr., anorexia, náusea y diarrea). La mala concentración, la irritabilidad y los trastornos afectivos son seguidos de confusión, alucinaciones, delusiones y deficiencias piramidales y extrapiramidales (v.gr., temblor y

rigidez). Puede ocurrir también polineuropatía. Los cambios patológicos en el SNC son diseminados, pero con frecuencia afectan a las células de Betz en la corteza motora. La respuesta al tratamiento con niacina suele ser pobre, lo que sugiere que pueden participar también otras deficiencias nutricionales.²⁸

Mielinolisis pontina central

La mielinolisis pontina central se manifiesta clínicamente por confusión o deterioro importante de la conciencia, parálisis pseudobulbar, deficiencias piramidales en las extremidades inferiores o en todas las extremidades y respuestas plantares extensoras. Los síntomas y signos progresan en días a semanas, y puede ocurrir síndrome de bloqueo o estado de coma en los casos avanzados. La característica patológica de este trastorno es la ruptura y pérdida de la mielina en la porción anterior de la protuberancia y otras regiones del tallo cerebral, que puede observarse por IRM. El padecimiento se asocia con alcoholismo, trastornos de electrolitos, neoplasias y desnutrición, y parece relacionarse en especial con la corrección rápida de la hiponatremia.²⁹ Por este motivo la hiponatremia debe corregirse a no más de 12 mEq/L/día [*ver antes*, Trastornos de electrolitos].

Deficiencia de vitamina B₁₂

La encefalopatía es una complicación bien reconocida de la deficiencia de vitamina B₁₂. Puede acompañarse de mielopatía, neuropatía óptica y neuropatía periférica, solas o en combinación. Las complicaciones neurológicas no reflejan la presencia o la severidad de anemia megaloblástica concomitante.³⁰ El ácido fólico enmascara la alteración hematológica y evita la prevención de las complicaciones neurológicas. Por lo tanto, el suplemento de los alimentos con ácido fólico, que se inició en los Estados Unidos en 1994, significa que la anemia no será una evidencia de la deficiencia de vitamina B₁₂ en el futuro. El tratamiento con vitamina B₁₂ detiene y revierte las alteraciones neurológicas, y la magnitud de las deficiencias residuales se relaciona con la gravedad y duración de los síntomas antes de iniciar el tratamiento³¹.

Hiperalimentación

Puede ocurrir encefalopatía en los pacientes que reciben hiperalimentación parenteral, casi siempre por alteraciones metabólicas como hipofosfatemia, hiperamonemia o hiperosmolaridad.^{32,33} Puede desarrollarse también una forma de encefalopatía de Wernicke (*ver antes*) si no se proporcionan suplementos de tiamina a los pacientes que reciben nutrición parenteral por tiempo prolongado.

Encefalopatías tóxicas

TRASTORNOS IATROGENICOS

Muchas encefalopatías tóxicas son de tipo iatrogénico.³⁴ El SNC se afecta por muchas sustancias de diversas formas, pero las alteraciones resultantes en la función del SNC suelen revertir al suspender el medicamento agresor. En esta sección se analizan los medicamentos que causan alteraciones difusas de la función cerebral que se manifiestan principalmente por cambio en el nivel de conciencia. Las encefalopatías iatrogénicas pueden presentarse como crisis convulsivas o deficiencias neurológicas focales, como los síndromes extrapiramidales y cerebelosos.

El coma es una secuela frecuente de la sobredosis con diversos medicamentos, incluyendo hipnóticos, sedantes, neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y analgésicos. El examen clínico suele revelar una respuesta pupilar normal, aunque se encuentran pupilas puntiformes en la intoxicación por opioides y pupilas lentas y dilatadas con la sobredosis de barbitúricos o glutetimida. Es típico que en la intoxicación por barbitúricos y fenitoína se afecten los movimientos oculares espontáneos y reflejos, incluso en un estadio temprano. Dependiendo de la profundidad del estado de coma el reflejo corneal puede perderse y los estímulos dolorosos al tronco o las extremidades pueden causar movimientos intencionados, postura de decorticación o descerebración, o ausencia de respuesta motora. Son comunes la flacidez e hiporreflexia de las extremidades, pero en ocasiones se encuentra espasticidad, hiperreflexia y respuestas plantares extensoras.

Puede ocurrir un nivel de conciencia fluctuante (con confusión, delirio, alucinaciones y deterioro en la atención) como reacción a muchos medicamentos, incluyendo varios antimicrobianos, depresores del SNC, medicamentos antiparkinsonianos, anticonvulsivantes y cardiovasculares, en especial en los ancianos. Lo común es que al inicio ocurran cambios de comportamiento inespecíficos, como inquietud, irritabilidad, trastornos del sueño, cambios afectivos y pesadillas, pero pueden pasar desapercibidos. El examen revela temblor, asterixis y mioclonías, además de los trastornos mentales. También puede existir nistagmus, en especial cuando se han tomado depresores del SNC o anticonvulsivantes. La supresión de ciertos medicamentos, como las benzodiacepinas o los barbitúricos, puede causar un trastorno clínico semejante.

Algunas encefalopatías pueden relacionarse con las complicaciones infecciosas y neoplásicas asociadas con los agentes inmunosupresores. Puede ocurrir también una encefalopatía como consecuencia directa del tratamiento con esteroides (v.gr., causando trastornos del comportamiento y psicosis)³⁵ y con el uso de ciclosporina.³⁴ Entre otros medicamentos prescritos para el tratamiento de los trastornos cardíacos, la lidocaína y los agentes relacionados pueden causar crisis convulsivas, temblor, parestesias y estados

confusionales. También los bloqueadores de los canales del calcio, los beta bloqueadores, la digoxina y las tiacidas pueden causar encefalopatía.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON ALCOHOL

La intoxicación por alcohol causa al inicio cambios en el comportamiento (v.gr., desinhibición, irritabilidad, euforia), disartria, ataxia, nistagmus, taquicardia y rubor cutáneo. La mayor ingesta de alcohol puede ocasionar obnubilación, estado de coma, hiporreflexia, depresión respiratoria y muerte. El grado de tolerancia al alcohol puede influir en la respuesta de comportamiento a un nivel específico de alcohol en sangre.

La supresión súbita de alcohol después de un periodo de consumo regular puede causar al inicio temblor postural y signos de hiperactividad autonómica. También pueden presentarse crisis convulsivas, en especial en las primeras 48 horas de supresión. Estas suelen ser generalizadas, tónico-clónicas, autolimitadas, y rara vez requieren de tratamiento anticonvulsivante. Puede desarrollarse delirium tremens dos a siete días después de la supresión, que se caracteriza por agitación importante, excitación, alucinaciones, hipertermia, deshidratación e hipotensión. El tratamiento consiste en benzodiacepinas, remplazo de líquidos y electrolitos y medidas de apoyo general.

Otras encefalopatías

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

La CID puede asociarse a enfermedades cerebrales y de otros órganos, septicemia, trastornos inmunológicos, cetoacidosis diabética, enfermedad neoplásica y complicaciones obstétricas. Las manifestaciones clínicas de la CID, incluyendo el predominio de trombosis o hemorragia, dependen de su causa, velocidad de inicio y gravedad. La encefalopatía es una manifestación frecuente de CID, y varía en gravedad desde confusión leve hasta estado de coma. Incluso los pacientes comatosos pueden recuperarse del todo, por lo que requieren de apoyo continuo.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO Y VASCULITIS

Las enfermedades del tejido conectivo se caracterizan por una respuesta inflamatoria autoinmune y vasculitis. Las manifestaciones directas del SNC consisten en encefalopatía con cambios cognoscitivos o de comportamiento y deficiencias neurológicas focales. Puede presentarse también encefalopatía por trastornos metabólicos relacionados con la presencia de otros órganos o su tratamiento, como con el uso de esteroides e inmunosupresores.

Las manifestaciones comunes de afección directa del SNC en la poliarteritis nodosa, la angéitis alérgica granulomatosa (síndrome de Churg-Strauss) y el síndrome de sobreposición incluyen cefalea (en ocasiones indicativa de meningitis aséptica) y trastornos del comportamiento, como deterioro cognoscitivo, confusión aguda y trastornos afectivos o psicóticos. El trazo del EEG puede ser lento en forma difusa, y los estudios de neuroimagen suelen ser normales. Las deficiencias focales, que son frecuentes, son causadas por infartos o hemorragias. La angiografía puede no revelar la vasculopatía.

La cefalea es la molestia inicial más común en pacientes con arteritis de células gigantes. Otras características de la arteritis de células gigantes incluyen claudicación masticatoria y ceguera unilateral o bilateral aguda, que puede ser permanente. No son frecuentes otras complicaciones del SNC, pero pueden ocurrir encefalopatía con trastornos neuropsiquiátricos, eventos cerebrovasculares, crisis convulsivas y otras manifestaciones.

En la granulomatosis de Wegener la afección cerebral es causada por vasculitis o extensión de granulomas de las vías respiratorias superiores.³⁶ La encefalopatía resultante puede ser causada por meningitis basilar con neuropatías craneales asociadas, disfunción del lóbulo temporal, infarto cerebral u obstrucción de senos venosos.

La cefalea, los trastornos cognoscitivos, las alteraciones de comportamiento y neuropsiquiátricas y las deficiencias focales o multifocales por infartos pequeños suelen ser las manifestaciones de la angéitis aislada del SNC. La conciencia se deprime al avanzar la enfermedad. El LCR muestra pleocitosis linfocítica y mayor concentración de proteínas. Pueden detectarse cambios isquémicos focales por TC o IRM, y la angiografía en ocasiones muestra arrosariamiento de los vasos. Por lo general se requiere de la biopsia meníngea y cerebral para hacer un diagnóstico definitivo.

La artritis reumatoide, la más común de las enfermedades difusas del tejido conectivo, rara vez causa encefalopatía a menos que la afección de la columna cervical superior o la luxación atlantoaxoidea cause cefalea o hidrocefalia, o provoque deficiencias del tallo cerebral por compresión medular directa o de la arteria vertebral.

En la mayoría de los pacientes con lupus eritematoso sistémico llegan a desarrollarse complicaciones neurológicas, con frecuencia durante el primer año. Son comunes los trastornos afectivos o psicóticos episódicos, y con frecuencia es difícil distinguirlos de las alteraciones mentales causadas por los esteroides. En ocasiones ocurren alteraciones en la conciencia. Las deficiencias neurológicas focales puede ser una manifestación de un evento cerebrovascular relacionado con enfermedad valvular cardíaca, presencia de anticuerpos antifosfolípido o vasculitis cerebral.³⁷ En ocasiones ocurren crisis convulsivas

generalizadas o parciales, probablemente por microinfartos, alteraciones metabólicas o infecciones sistémicas.

Las complicaciones neurológicas no son comunes en el síndrome de Sjögren, pero pueden incluir alteraciones encefalopáticas como trastornos del comportamiento y psiquiátricos, que pueden relacionarse con meningitis aséptica, meningoencefalitis o disfunción neurológica focal. Alrededor del 20 por ciento de los pacientes con enfermedad de Behcet desarrollan una meningitis aséptica o meningoencefalitis que puede originar encefalopatía. También puede presentarse deficiencia focal o multifocal por isquemia cerebral. Es común que el LCR sea anormal, con pleocitosis leve y aumento en la concentración de proteínas.

Los anticuerpos antifosfolípido (el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina) se encuentran en pacientes con ciertas enfermedades del tejido conjuntivo,³⁸ en pacientes que toman diversos medicamentos, en enfermos con complicaciones infecciosas y obstétricas y como un dato incidental. Se ha descrito una encefalopatía isquémica aguda, manifestada por confusión, obnubilación, cuadriparesia y signos piramidales bilaterales en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.³⁹

La patogenia de la tendencia trombótica asociada con la presencia de estos anticuerpos no es clara. No está indicado el tratamiento inmunosupresor. La trombosis cerebral se maneja como en otras circunstancias.

Bibliografía

- 1. Plum F, Posner JB: Diagnosis of Stupor and Coma, 2nd ed. FA Davis Co, Philadelphia, 1972**
- 2. Aminoff MJ, Scheinman MM, Griffin JC, et al: Electroencephalographic accompaniments of syncope associated with malignant ventricular arrhythmias. Ann Intern Med 108:791, 1988**
- 3. Ginsberg MD: Delayed deterioration following hypoxia. Adv Neurol 26:21, 1979**
- 4. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al: Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. Lancet 343:1055, 1994**

- 5. Medical aspects of the persistent vegetative state (pt 1). Multi-Society Task Force on PVS. N Engl J Med 330:1499, 1994**
- 6. Medical aspects of the persistent vegetative state (pt 2). Multi-Society Task Force on PVS. N Engl J Med 330:1572, 1994**
- 7. Schafer JA, Caronna JJ: Duration of apnea needed to confirm brain death. Neurology 28:661, 1978**
- 8. Hotson JR, Enzmann DR: Neurologic complications of cardiac transplantation. Neurol Clin 6:349, 1988**
- 9. Furlan AJ, Sila CA, Chimowitz MI, et al: Neurologic complications related to cardiac surgery. Neurol Clin 10:145, 1992**
- 10. Hise JH, Nipper ML, Schnitker JC: Stroke associated with coronary artery bypass surgery. AJNR Am J Neuroradiol 12:811, 1991**
- 11. Hotson JR: Neurological complications of cardiac surgery .Neurology and General Medicine, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 53**
- 12. Levine BD, Yoshimura K, Kobayashi T, et al: Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness. N Engl J Med 25:1707, 1989**
- 13. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. Ann Neurol 33:94, 1993**
- 14. Lockwood AF: Hepatic Encephalopathy. Butterworth-Heinemann, Boston, 1992**
- 15. Paulson GW, Martin EW, Mojzisek C, et al: Neurologic complications of gastric partitioning. Arch Neurol 42:675, 1985**

- 16.** Kinney HC, Burger PC, Hurwitz BJ, et al: Degeneration of the central nervous system associated with celiac disease. *J Neurol Sci* 53:9, 1982
- 17.** Fraser CL, Arieff AI: Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 109:143, 1988
- 18.** Sherrard DJ, Walker JV, Boykin JL: Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum-related bone disease. *Am J Kidney Dis* 12:126, 1988
- 19.** Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314:869, 1986
- 20.** Sterns RH, Riggs JE, Schochett SS: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986
- 21.** Fishman RA: Neurological aspects of magnesium metabolism. *Arch Neurol* 12:562, 1965
- 22.** Jabbari B, Huott AD: Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 21:9, 1980
- 23.** Weiner WJ, Klawans HL: Hyperthyroid chorea. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 27. Vinken PJ, Bruyn GW, Eds. Elsevier Science Publishing Co, Amsterdam, 1976, p 279
- 24.** Fischbeck KH, Layzer RB: Paroxysmal choreoathetosis associated with thyrotoxicosis. *Ann Neurol* 6:453, 1979
- 25.** Cook DM, Boyle PJ: Rapid reversal of myxedema madness with triiodothyronine. *Ann Intern Med* 104:893, 1986
- 26.** Shaw PJ, Walls TJ, Newman MK, et al: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers³/₄report of 5 cases. *Neurology* 41:228, 1991

- 27.** The Wernicke-Korsakoff Syndrome. Victor M, Adams RD, Collins GH. FA Davis Co, Philadelphia, 1989
- 28.** Mancall EL: Nutritional disorders of the nervous system. Neurology and General Medicine, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 285
- 29.** Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS: Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. Ann Neurol 11:128, 1982
- 30.** Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 318:1720, 1988
- 31.** Healton EB, Savage DG, Brust JC, et al: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine (Baltimore) 70:229, 1991
- 32.** Silvis SE, DiBartolomeo AG, Aaker HM: Hypophosphatemia and neurological changes secondary to oral caloric intake: a variant of hyperalimentation syndrome. AmJ Gastroenterol 73:215, 1980
- 33.** Grazer RE, Sutton JM, Friedstrom S, et al: Hyperammonemic encephalopathy due to essential amino acid hyperalimentation. Arch Intern Med 144:2278, 1984
- 34.** Mastaglia FL: Iatrogenic (drug-induced) disorders of the nervous system. Neurology and General Medicine, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 587
- 35.** Delattre JY , Posner JB: Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy. Neurology and General Medicine, 2nd ed. Aminoff MJ, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 421
- 36.** Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol 33:4, 1993
- 37.** Futrell N, Schultz LR, Millikan C: Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. Neurology 42:1649, 1992

- 38.** Levine SR, Langer SL, Albers JW , et al: Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome?
Neurology 38:798, 1988
- 39.** Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies.
Ann Neurol 25:221, 1989

VIII CEFALEA

DR. K. M. A. WELCH

Introducción y clasificación

La cefalea es probablemente el malestar humano más común y el síntoma neurológico más prevalente asociado con cualquier enfermedad. Como un síntoma para el que se busca atención médica, causa cerca de 20 millones de consultas externas por año en los Estados Unidos. La cefalea es la principal carga social y económica para la sociedad, y es el principal motivo de uso de medicamentos que se expenden sin receta médica. Aunque por lo general es un trastorno benigno, puede ser secundaria, esto es, un síntoma de una enfermedad grave.

En 1988 la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS, por sus siglas en inglés, n. del t.), publicó una clasificación integral de la cefalea¹ que sustituye a los esfuerzos previos y ha logrado aceptación general [ver *tabla 1*]. Para cada tipo de cefalea, la clasificación proporciona diversos criterios diagnósticos. El lector interesado debe leer esta clasificación.¹ En la misma se incluyen secciones sobre la cefalea asociada a traumatismos, trastornos vasculares, trastornos intracraneales no vasculares, uso o supresión de sustancias, infecciones no cefálicas, trastornos metabólicos, padecimientos de las estructuras faciales o del cráneo y neuralgias craneales, así como cefalea para la que no existe una clasificación clara aún.

Tabla 1 Clasificación de la cefalea*

Migraña

- Migraña sin aura
- Migraña con aura
- Migraña oftalmopléica
- Migraña retiniana
- Síndromes periódicos de la infancia que pueden ser precursores o asociarse con migraña
- Complicaciones de la migraña
- Trastorno migrañoso que no satisface los criterios previos

Cefalea de tipo tensional

- Cefalea de tipo tensional episódica
- Cefalea de tipo tensional crónica
- Cefalea de tipo tensional que no satisface los criterios previos
- Cefalea en racimos y hemicraneal paroxística crónica
- Cefalea en racimos
- Hemicraneal paroxística crónica
- Trastorno semejante a cefalea en racimos que no satisface los criterios previos

Cefaleas diversas no asociadas con lesión estructural

- Cefalea punzante idiopática
- Cefalea por compresión externa
- Cefalea por un estímulo frío
- Cefalea benigna por tos
- Cefalea benigna por ejercicio
- Cefalea asociada con actividad sexual

Cefalea asociada con trastornos intracraneales no vasculares

- Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
- Presión baja del LCR
- Infección intracraneana
- Sarcoidosis intracraneana y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas
 - Cefalea relacionada con inyecciones intratecales
 - Neoplasia intracraneal
 - Cefalea asociada con otro trastorno intracraneal

Cefalea asociada con uso o supresión de sustancias

- Cefalea inducida por uso o exposición aguda a sustancias
- Cefalea inducida por uso o exposición crónica a sustancias
- Cefalea por supresión de sustancias (uso agudo)
- Cefalea por supresión de sustancias (uso crónico)
- Cefalea asociada con sustancias pero con un mecanismo incierto

Cefalea asociada con infección no cefálica

- Infección viral
- Infección bacteriana
- Cefalea relacionada con otras infecciones

Cefalea asociada con trastornos metabólicos

- Hipoxia
- Hipercapnia
- Hipoxia e hipercapnia mixtas
- Hipoglucemia
- Diálisis
- Cefalea relacionada con otras alteraciones metabólicas

Cefalea o dolor facial asociado con trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otras estructuras faciales o craneales

<i>Cefalea asociada con traumatismo craneal</i> • Cefalea postraumática aguda • Cefalea postraumática crónica • <i>Cefalea asociada con trastornos vasculares</i> • Trastorno isquémico cerebrovascular agudo • Hematoma intracraneal • Hemorragia subaracnoidea • Malformación vascular no rota • Arteritis • Dolor de la arteria carótida o vertebral • Trombosis venosa • Hipertensión arterial • Cefalea asociada con otro trastorno vascular	• Huesos del cráneo • Cuello • Ojos • Oídos • Nariz y senos paranasales • Dientes, mandíbula superior o inferior y estructuras relacionadas • Enfermedad de la articulación temporomandibular <i>Neuralgias craneales, dolor del tronco nervioso y dolor de denervación</i> • Dolor persistente (no como tic) con origen en un nervio craneal • Neuralgia del trigémino • Neuralgia del glossofaríngeo • Neuralgia del nervio intermedio • Neuralgia del laríngeo superior • Neuralgia occipital • Causas centrales de dolor craneal y facial diferentes a la neuralgia del trigémino <i>Cefalea no clasificable</i>

* Desarrollada por la Sociedad Internacional de Cefalea

Enfoque del paciente con cefalea

Muy importante en el diagnóstico es la determinación de si la cefalea es de tipo secundario o primario. Esta determinación puede facilitarse por un enfoque específico al realizar una historia clínica que intente definir la duración, causa, localización y características de la cefalea. La respuesta del paciente a la pregunta sobre duración ('¿Por cuánto tiempo ha tenido dolor de cabeza?') puede indicar de inmediato si el proceso es crónico, con duración de años y en forma súbita ha empeorado (v.gr., cefalea de tipo tensional), si es una cefalea paroxística crónica (v.gr., migraña), ocurriendo quizá en forma semanal durante años, o si es la primera ocasión en la que el paciente sufre cefalea. Una cefalea que comienza cinco a seis semanas antes de la consulta y aumenta en severidad puede implicar aumento de la presión intracraneana. La cefalea que inicia en forma de estallido puede indicar una cefalea centinela causada por hemorragia subaracnoidea. La que ocurre al caminar puede presentarse en diversas condiciones, como cefalea en racimos, migraña, hipertensión, neoplasia cerebral y enfermedad cerebrovascular.

La pregunta sobre la causa (i.e., `¿Qué piensa que causa la cefalea?') puede indicar datos clave, como si es precipitada por actividad, tensión, aumento en la presión sanguínea o movimiento súbito de la cabeza, todos los cuales indican aumento en la presión intracraneana. La cefalea que ocurre durante la actividad sexual debe alertar al médico hacia la posibilidad de hemorragia subaracnoidea, aunque puede ser solo una cefalalgia coital. La relación con estrés, fatiga, concentración, problemas sociales, excitación, hambre, actitud, comer chocolate y uso de anticonceptivos orales o estrógenos puede indicar un síndrome migrañoso. La historia de fiebre o la ingestión de toxinas exógenas, cafeína, alcohol, tabaco y nitratos sugiere cefalea de origen químico, tóxico o metabólico.

La pregunta sobre localización (i.e., `¿En dónde es la cefalea?') es importante. La cefalea causada por enfermedad infratentorial se localiza con frecuencia en la región occipital. La región frontal suele afectarse si el problema es supratentorial. Sin embargo, el dolor de las estructuras infratentoriales suele referirse a las regiones frontales y viceversa. Por ejemplo, las lesiones estructurales que obstruyen la circulación del líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular infratentorial pueden producir también cefalea frontal secundaria a hidrocefalia de los ventrículos laterales. Una cefalea de localización hemicraneal puede sugerir migraña. El dolor retrorbital pulsátil puede indicar un aneurisma en expansión alrededor del círculo de Willis, disección arterial, cefalea en racimos o lesiones inflamatorias de las estructuras de la órbita. El dolor crónico que se presenta sobre el vertex o en distribución de banda alrededor de la cabeza puede sugerir cefalea por contracción muscular.

Las características de la cefalea (i.e., `¿Cómo es la cefalea?') es lo más difícil de responder para el paciente y de interpretar para el médico. Por ejemplo, aunque la severidad de la cefalea es una respuesta subjetiva, la información sobre aumento o reducción de la intensidad puede ser muy valiosa. La cefalea de tipo pulsátil (i.e., realmente variante con el pulso) es muy indicativa de un origen vascular. El dolor palpitante que no va con el pulso es menos específico. Los dolores punzantes, como picahielo, pueden ser de origen vascular, cuando se localizan detrás del ojo pueden sugerir cefalea en racimos o enfermedad estructural. El dolor constante es menos probable que tenga origen vascular, pero puede tenerlo si es localizado. Si aumenta en severidad en un lapso de semanas, puede indicar aumento en la presión intracraneana. Otro dato característico de presión intracraneana es la naturaleza expansora de la cefalea incrementada por actividades como doblarse, agacharse, toser, defecar o tener actividad sexual. El dolor constante opresor sordo puede indicar cefalea de tipo tensional.

Los síntomas que se asocian en forma específica con cada tipo de cefalea pueden ser útiles para el diagnóstico. Los síntomas visuales son características comunes de la migraña y pueden incluir fosfenos, teicopsia, defectos de hemianopsia, escotomas y fotofobia. La

pérdida progresiva y rápida de la visión puede asociarse con papiledema causado por una masa o aumento en la presión intracraneana por algún otro motivo. Los defectos persistentes en los campos visuales, una complicación seria en los pacientes con arteritis de la temporal, pueden ir precedidos por dolor temporal del lado afectado. Otro síntoma visual importante es la diplopia, en especial cuando es persistente.

El vómito es un síntoma potencialmente serio. Con frecuencia acompaña a la cefalea migrañosa severa y, si alivia la cefalea, puede ser un dato diagnóstico de migraña. Por otro lado, el vómito en proyectil asociado con cefalea puede indicar aumento en la presión intracraneana, o puede ser un síntoma de un trastorno sistémico asociado con cefalea, como fiebre, reacciones tóxicas, reacciones alérgicas y golpe de calor.

La cefalea con síntomas persistentes de paresia, parataxia o trastornos sensoriales puede indicar lesiones estructurales, y siempre debe considerarse como seria. Por otro lado, la recurrencia episódica de estos síntomas puede indicar que la cefalea asociada es una subclasificación de la migraña.

Deben hacerse preguntas directas respecto a cualquier lesión, área dolorosa o rígida de la cabeza y las estructuras del cuello. La cefalea vascular de la arteritis temporal puede asociarse con inflamación y dolor sobre la sien. Las articulaciones temporomandibulares disfuncionales pueden ser dolorosas. El dolor facial localizado puede ser un síntoma de sinusitis. La rigidez del cuello puede ser un signo temprano de irritación meníngea o, en raros casos, de herniación de las amígdalas cerebelosas. El dolor y secreción ótica pueden indicar infección. Ocurre secreción hemática ótica después de los traumatismos craneales o fracturas de cráneo con hemorragia secundaria. Los síntomas oculares que con frecuencia se asocian a la cefalea incluyen fotofobia durante la migraña, epífora durante la cefalea en racimos, y ojo rojo con dolor local en el glaucoma agudo o la iritis. Los síntomas nasales consisten en obstrucción asociada a la cefalea vascular de tipo migrañoso, en especial la cefalea en racimos. También se presenta rinorrea asociada a cefalea en racimos o sinusitis.

EXAMEN CLINICO GENERAL

La importancia de investigar los datos del dolor no puede enfatizarse lo suficiente porque, al final de la historia clínica, el médico suele contar solo con los datos del interrogatorio para hacer el diagnóstico. Sin embargo, un examen negativo es tan importante para diagnosticar cefalea primaria como uno positivo para diagnosticar una neoplasia intracraneana. Siempre hay datos positivos que pueden encontrarse al examinar a un paciente con cefalea. Por ejemplo, la reacción del paciente al dolor. Un paciente que refiere cefalea severa pero que está sentado y discutiendo en forma animada suele tener una causa menos seria del dolor que un paciente recostado sin moverse y en un cuarto

oscuro, o que está vomitando. Aunque la mayoría de los pacientes con cefalea suelen recostarse quietos, los pacientes con irritación meníngea por hemorragia subaracnoidea o infección pueden estar muy inquietos, y las ropas de cama se encontrarán todas revueltas.

El examen adecuado y cuidadoso de la cabeza y el cuello puede revelar si la causa de la cefalea es una alteración en las estructuras pericraneales. Las estructuras clave que pueden afectarse en el diagnóstico diferencial de la cefalea son la articulación temporomandibular, los senos paranasales, los dientes y los músculos de la cabeza y el cuello. El espasmo del músculo trapecio puede ser una causa directa de cefalea o ser secundario a daño intracraneal. Siempre debe buscarse rigidez de nuca. El dolor al palpar la arteria temporal superficial es la principal característica de esta arteritis. Ocurre dolor en la arteria carótida interna en la carotidinia. La cefalea puede ser el síntoma de presentación del glaucoma agudo, que puede provocar ceguera rápidamente progresiva. El crecimiento de ganglios linfáticos en el canal occipital puede comprimir al nervio occipital y producir cefalea pulsátil. La infección del hueso o cuero cabelludo que provoca cefalea localizada suele asociarse con hipertrofia ganglionar. Los nódulos tuberculosos (v.gr., linfadenitis cervical tuberculosa) pueden asociarse con oftalmoplegia dolorosa o síndrome de Tolosa-Hunt. La presencia de sangre en el conducto auditivo externo puede asociarse con cefalea por un hematoma intracraneal secundario a un traumatismo craneal, y una masa fluctuante en la región del músculo temporal puede acompañarse de cefalea por un hematoma extradural.

La auscultación del cuello puede revelar soplos de origen ateroesclerótico en las arterias extracraneales. La auscultación de los ojos puede demostrar el soplo de una fístula del seno cavernoso, y la de la cabeza un soplo de una malformación arteriovenosa.

En ocasiones el examen dermatológico es útil en el diagnóstico de la cefalea y el dolor craneal. Las erupciones, en especial en la cabeza y cuello, pueden indicar una enfermedad sistémica como herpes zoster o herpes simple, como causa de la cefalea. La piel sobre la arteria temporal puede estar edematosa e inflamada. La piel de los pacientes con migraña puede ser pálida, fría y húmeda, con distribución hemifacial.

El aumento en la temperatura puede indicar una causa sistémica de cefalea y se presenta en ocasiones en algunos pacientes con migraña aguda. La medición de la presión arterial es vital en el diagnóstico diferencial de la cefalea, y debe hacerse en ambos brazos y en posición erecta y supina porque la hipotensión postural puede producir una cefalea característica por hipotensión.

EXAMEN NEUROLÓGICO

Es importante realizar un examen neurológico completo, en especial cuando la historia

sugiere afección del sistema nervioso central y cuando el examen de otros sistemas no ha aportado datos. Los síntomas de confusión o depresión de la conciencia indican alta probabilidad de una lesión neurológica seria. El examen oftalmoscópico es vital, en especial para evaluar el disco óptico en busca de papiledema, que indica aumento en la presión intracraneana. La deficiencia en el campo bitemporal en un paciente con cefalea frontotemporal severa puede ser causada por un adenoma hipofisiario en expansión. Los escotomas o los defectos hemianópsicos en los campos visuales pueden indicar un tumor cerebral, malformación arteriovenosa o un aneurisma en expansión. La isquemia y la enfermedad cerebrovascular hemorrágica que cursan con cefalea y defectos de los campos visuales (síntomas comunes a la migraña) son otros diagnósticos diferenciales importantes.

La oftalmoplegia siempre debe considerarse un dato importante. La migraña oftalmoplégica es rara, pero son frecuentes las parálisis unilaterales del tercer par y bilateral del sexto par en aneurismas de la vasculatura cerebral o cuando existe aumento de presión intracraneana y herniación cerebral. La oftalmoplegia unilateral con pérdida sensorial en la primera división del quinto par craneal, asociado con cefalea retrorbitaria unilateral, puede deberse a un síndrome de fisura orbitaria superior, oftalmoplegia dolorosa o síndrome de Tolosa-Hunt. El síndrome de Horner unilateral con cefalea puede indicar disección de la arteria carótida. La miosis y la diaforesis excesiva puede indicar cefalalgia disautonómica postraumática.

Si aparecen síntomas y signos que indiquen lesiones estructurales en el SNC, debe intensificarse el examen neurológico para localizar las lesiones e identificar la causa.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las categorías diagnósticas generales en las que se divide la cefalea incluyen las siguientes: (1) cefalea secundaria con síntomas y signos de un trastorno sistémico, (2) cefalea primaria con síntomas y signos de un trastorno del SNC, y (3) cefalea primaria sin alteraciones neurológicas.

Cefalea secundaria con un trastorno sistémico

Las variedades de cefalea secundarias a un trastorno sistémico incluyen cefalea de origen intracraneal (producida por condiciones sistémicas como reacción presora aguda o fiebre), cefalea secundaria extracraneal (v.gr., sinusitis y problemas de la articulación temporomandibular) y cefalea vascular no migrañosa (v.gr., vasodilatación intracraneal simple secundaria a factores tóxicos o metabólicos).

Cefalea primaria con trastorno del SNC

Los pacientes con cefalea y deficiencia neurológica asociada pueden pertenecer a tres subcategorías generales, incluyendo (1) cefalea intracraneana no vascular, (2) cefalea vascular no migrañosa y (3) cefalea primaria de tipo migrañoso [*ver adelante*, Cefaleas primarias, Migraña]. Las causas más serias de cefalea pertenecen a las dos primeras categorías.

El principal diagnóstico diferencial en los casos de migraña con deficiencia neurológica incluyen malformaciones arteriovenosas, episodios de isquemia cerebral transitoria y eventos cerebrovasculares causados por enfermedad cerebrovascular, epilepsia sintomática y neoplasias. Debe pensarse en hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo. En las personas más jóvenes la lesión estructural más probable es una malformación arteriovenosa. En los casos de cefalea migrañosa acompañada por parálisis de un tercer, cuarto o sexto par craneal (ya sea como pródromo o durante la fase de cefalea), el diagnóstico diferencial incluye dilatación aneurismática de las arterias cerebrales, en especial de la arteria carótida interna o de la arteria comunicante posterior. Los defectos de los campos visuales que ocurren durante la migraña pueden ser también los síntomas de presentación de la enfermedad aterosclerótica de los vasos cerebrales extracraneales, embolia cardiogénica, neuropatía óptica isquémica, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y arteritis de la temporal.

La cefalea por aumento en la presión intracraneana suele ser generalizada, con calidad expansora. Aunque al inicio es episódica, progresa en poco tiempo para volverse más frecuente y continua. Ocurre temprano en la mañana y puede despertar al paciente. Empeora con acciones que aumentan la presión más, como doblarse, agacharse y realizar maniobra de Valsalva. Puede asociarse con vómito en forma característica. El examen físico suele revelar papiledema, pérdida visual, paresia ocular de falsa localización (i.e., parálisis del sexto par) y alteraciones neurológicas causadas por afección directa de la lesión sobre estructuras cerebrales.

La hipertensión intracraneal idiopática, también conocida como seudotumor cerebral, puede presentarse en forma semejante. Es causada por elevación de la presión del LCR sin una enfermedad estructural y se asocia con obesidad, enfermedad tiroidea y paratiroidea, hipoadrenalismo, anemia por deficiencia de hierro y uso de ciertos medicamentos (v.gr., tetraciclina, vitamina A y anticonceptivos orales). La pérdida visual con frecuencia es severa, y en ocasiones es una indicación para descompresión urgente de la vaina del nervio óptico con objeto de evitar mayor daño. De otra forma el tratamiento consiste en descompresión regular de la presión y medicamentos como acetazolamida o, si los síntomas son severos, glucocorticoides, en un objeto para reducir la cefalea y proteger la visión en forma temporal. A largo plazo la pérdida aislada de peso puede causar la curación.

Cefalea primaria sin deficiencia neurológica

Las cefaleas primarias incluyen a la migraña con y sin aura, la cefalea en racimos, la cefalea de tipo tensional y la cefalea conversiva [*ver adelante*, Cefaleas primarias]. El diagnóstico diferencial de la cefalea primaria es más difícil cuando la cefalea se presenta por primera vez en un paciente anciano, en ese caso se requiere una investigación intensiva.

Cefaleas primarias

MIGRAÑA

Epidemiología

Los cálculos sobre la prevalencia de la migraña han variado mucho. Estudios epidemiológicos recientes han calculado que en los Estados Unidos la migraña ocurre en el 18 por ciento de las mujeres y en el seis por ciento de los hombres.² Su prevalencia máxima ocurre en personas de 30 a 45 años de edad. La prevalencia en niños es de 2.5 por ciento de los siete a los nueve años de edad, de 4.6 por ciento de los 10 a los 12 y de 5.3 por ciento de los 13 a los 15 años. Estudios previos han encontrado que en los adultos la migraña con aura es menos prevalente que la migraña sin aura.³ Sin embargo, la verdadera tasa de prevalencia de la migraña con aura es difícil de evaluar por los medios epidemiológicos estándar. Puede ser difícil distinguir los síntomas del aura con base en cuestionarios, y la referencia de los síntomas por parte de los pacientes pueden no ser perfecta. Teniendo en cuenta estas limitaciones, es probable que la prevalencia global de la migraña con aura sea de cuatro por ciento, bastante menor que la de la migraña sin aura en mujeres y más o menos igual en varones.

Fisiopatología

En la actualidad se considera a la migraña como una respuesta cerebral característica con un umbral y múltiples factores desencadenantes.⁴ Los ataques de migraña constituyen un síntoma de trastorno en la función cerebral, justo como una crisis convulsiva puede indicar una alteración funcional o estructural en el cerebro. Las investigaciones sobre el umbral de la migraña deben proporcionar evidencias sobre la verdadera causa de la misma, que aún permanece desconocida. A partir de la observación de oligoemia diseminada en ataques de migraña se ha sugerido que la diseminación de la depresión cortical de Leao puede ser responsable de los síntomas clínicos de la migraña con aura.⁵ Esta teoría sugiere que el ataque de migraña es iniciado por un estallido de actividad neuronal, causando despolarización neuronal lenta, que puede diseminarse a las regiones

cerebrales continuas en una forma que recuerda a la diseminación de la depresión cortical. Sin embargo, esta teoría requiere de más pruebas clínicas. Aún es necesario observar in vivo corrientes directas y lentas que se desplacen en el cerebro humano, ya que no existen técnicas electrofisiológicas para detectar estos fenómenos en la actualidad. Las mediciones magnetoencefalográficas realizadas en la corteza occipital de los pacientes con migraña han demostrado ser semejantes a las mediciones magnetoencefalográficas de depresión cortical diseminada en el cerebro de animales.⁶ Existen ciertas evidencias electrofisiológicas, hemodinámicas y metabólicas de que la función cerebral de las personas susceptibles a la migraña difiere de la función normal entre los ataques.⁷ Reunidos, estos estudios son sugestivos de que puede existir un estado de hiperexcitabilidad neuronal central entre los ataques de migraña, en especial en la corteza occipital.

La cefalea de un ataque de migraña se atribuye a la activación del sistema trigeminovascular.⁸ Los mecanismos aún deben determinarse, pero pueden relacionarse con eventos corticales (ver adelante). Se sabe que durante un ataque de migraña se liberan péptidos locales de los axones sensoriales (que incluyen un reflejo axonal) del nervio trigémino. Estos axones sensoriales inervan ciertas arterias extracraneales, tejidos menínges, arterias de la dura y senos duros. La liberación de neuropéptidos puede producir un estado de sensibilidad al dolor (i.e., inflamación neurogénica) y promover vasodilatación local [ver figura 1]. Un péptido relacionado al gen de la calcitonina se libera a la vena yugular durante un ataque de migraña,⁹ y esta liberación es bloqueada por el medicamento antimigrañoso sumatriptan¹⁰ [ver adelante, Tratamiento]. El sumatriptan actúa a nivel presináptico bloqueando la respuesta inflamatoria mediada por neuropéptidos después de la estimulación trigeminal y puede bloquear también la transmisión en las neuronas del trigémino.¹¹ La acción vasoconstrictora directa del sumatriptan puede ser otro mecanismo por el que este medicamento alivia la cefalea.¹² En forma alternativa, puede ser que el sistema trigémino se active a nivel central en lugar de periférico. Evidencias recientes sobre mediciones con tomografía de emisión de positrones apoyan la teoría de la activación de los centros pontomesencefálicos, en la que los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos ejercen una influencia sobre las vías del trigémino y central del dolor.¹³

Figura 1
Posibles mecanismos de la migraña

Síndromes clínicos migrañosos

Los síndromes migrañosos más frecuentes incluyen la cefalea típica sin aura de deficiencia neurológica (denominada antes migraña común) y la cefalea asociada con aura de deficiencia neurológica (conocida antes como migraña clásica). Los pacientes pueden tener cefalea migrañosa con y sin aura neurológica en cualquier momento durante la historia natural del padecimiento. También pueden sufrir deficiencias neurológicas de tipo migrañoso sin cefalea (migraña sin hemicraneal).

En la migraña con aura las alteraciones visuales corresponden a más de la mitad de las manifestaciones neurológicas temporales. Lo más común es que estas alteraciones consistan en fenómenos positivos, como estrellas, chispas, fotopsia, patrones geométricos complejos y espectros de fortificación. Estos fenómenos positivos pueden dejar al desaparecer fenómenos negativos, como escotomas o hemianopsia. Característicamente los síntomas son lentos en su inicio y progresión, aunque en ocasiones el inicio puede ser súbito. Los síntomas visuales en ocasiones progresan a distorsión visual o percepción equívoca, como micropsia o dismetropsia. Los patrones de síntomas indican la diseminación de la disfunción neurológica a partir de la corteza occipital hacia regiones contiguas de los lóbulos temporales o parietales.

Los síntomas somatosensoriales son la segunda manifestación más común, y característicamente se distribuyen alrededor de la mano y parte inferior de la cara. Con menos frecuencia los síntomas incluyen afasia, hemiparesia o torpeza en un lado. En la mayoría de los casos es característica la progresión lenta. La distribución anatómica de la deficiencia neurológica puede traspasar los límites vasculares. Algunos pacientes presentan distorsiones visuales de la imagen corporal (i.e., metamorfosis) y otras ilusiones visuales que ocurren en el síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Puede ocurrir amnesia global temporal como aura de una migraña, pero solo en raros casos.

El aura suele durar alrededor de 30 minutos antes de desaparecer y ser seguida de un intervalo breve de normalidad antes del inicio de la cefalea, que es unilateral o bilateral, pulsátil, de intensidad moderada a severa y exacerbada por la actividad física. En algunos casos el aura continúa durante la fase de cefalea. Esta puede ceder en seis horas o durar hasta tres días. La mayor duración es más típica de la cefalea de la migraña sin aura, que tiene características semejantes a la migraña con aura pero en la que la intensidad del dolor es moderada a severa y de duración más prolongada.

Antes del episodio de migraña con o sin aura puede ocurrir un pródromo de cambios de comportamiento, con depresión, ansiedad, hilaridad, aumento en la sensibilidad para estímulos externos y aumento o reducción de la libido. En muchos casos las características del pródromo de la persona son estereotípicas, produciendo cambios semejantes antes de cada episodio. Los síntomas asociados a ambos tipos de migraña incluyen náusea, vómito, fotofobia y fonofobia. En las 24 horas después de que cede el

episodio pueden aparecer los cambios de comportamiento, que varían de depresión a hilaridad.

Los episodios de migraña, con o sin aura, pueden desencadenarse por factores característicos, incluyendo ciertos alimentos (v.gr., chocolate, quesos fuertes y alcohol), alimentación errática, pérdida de sueño, estrés, ejercicio, cambios en la presión atmosférica y uso de ciertos medicamentos, como nitroglicerina y anticonceptivos orales.

La menstruación es un desencadenante común. Cuando la migraña ocurre solo asociada a la menstruación se denomina migraña menstrual. Estas pacientes pueden sufrir también migraña ovulatoria, y es más factible que presenten su primer episodio de migraña en el año de la menarca y que los episodios desaparezcan durante el embarazo. La menopausia va seguida de episodios de migraña severos y frecuentes, que se resuelven después. Puede ser útil, en el manejo de estos trastornos, distinguir entre los factores que se asocian con un solo episodio y los que aumentan la frecuencia y severidad de los episodios. Como un ejemplo de éstos últimos, el uso de anticonceptivos orales puede precipitar un primer episodio de migraña, aumentar la frecuencia de los mismos e incluso convertir una migraña sin aura en una con aura.

Migraña hemiplégica La hemiparesia transitoria asociada con un episodio de migraña se describió por primera vez por Liveing en 1873.¹⁴ En 1910, Clarke publicó el primer reporte de migraña hemiplégica que ocurría en una familia.¹⁵ La migraña hemiplégica se ha descrito también en niños.¹⁶ La IHS¹ clasifica a este tipo de migraña dentro de las migrañas con aura típica o migrañas con aura prolongada. La migraña hemiplégica familiar también se clasifica como un subgrupo de migrañas con aura, y la definición incluye el criterio para migraña con aura con características hemiplégicas que puede ser prolongada, junto con por lo menos un familiar en primer grado que tiene episodios idénticos.

Los episodios se caracterizan por hemiparesia o hemiplegia episódica. En la mayoría de los casos están afectados el brazo y la pierna, con frecuencia combinada con paresia de la cara y mano. La paresia aislada de la cara y el brazo es menos común. La progresión de la deficiencia motora es lenta. En la mayoría de los casos los síntomas se acompañan de alteraciones sensoriales homolaterales, en especial con distribución en la mano y parte inferior de la cara, también con características de progresión lenta. Con poca frecuencia la hemiparesia puede alternar de lado a lado, incluso durante un episodio. Se han reportado crisis mioclónicas, pero son raras. Es común que existan alteraciones visuales consistentes en pérdida hemianópsica o aura visual típica, pero la localización homolateral o contralateral de las alteraciones visuales es incierta. Cuando ocurre disfasia con frecuencia es más expresiva que receptiva. Los síntomas neurológicos duran

30 a 60 minutos y son seguidos de cefalea pulsátil severa que afecta una o ambos lados de la cabeza. Pueden asociarse náusea, vómito, fotofobia y fonofobia. En los casos severos el aura persiste durante la fase de cefalea. Son manifestaciones poco frecuentes de los episodios de migraña hemipléctica severa la fiebre, el mareo, la confusión y el estado de coma, que pueden ser prolongados (i.e., de días a semanas).

La migraña hemipléctica familiar, que tiene un patrón de herencia autosómico dominante, se caracteriza por las mismas características neurológicas de la forma no familiar, con características idénticas que ocurren en por lo menos otro familiar en primer grado. Las deficiencias neurológicas adicionales descritas en este padecimiento incluyen un síndrome de alteración cerebelosa progresiva, disartria, nistagmus y ataxia.¹⁷ También se han descrito retinitis pigmentosa, sordera sensorineural, temblor, mareo y alteraciones oculomotoras con nistagmus.¹⁸ Estas deficiencias neurológicas se presentan entre los episodios y no son parte del aura.

Las complicaciones de la migraña hemipléctica, aunque raras, pueden ser graves. Ocurren eventos cerebrovasculares inducidos por la migraña cuando el aura hemiparésica de una migraña típica persiste después del episodio. Los estudios de imagen del cerebro muestran infartos cerebrales que corresponden al déficit neurológico. En pocos casos la migraña hemipléctica severa causa trastornos neurológicos menores persistentes, los efectos acumulados de los episodios repetitivos pueden producir daño neurológico multifocal severo o incluso demencia.¹⁹

La migraña hemipléctica familiar se ha mapeado recientemente en el cromosoma 19.²⁰ La localización más probable del gen es un intervalo 30 cM entre los marcadores microsatélites D19S216 y el D19S215, que también incluye la posición posible de una enfermedad denominada arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, o CADASIL (por sus siglas en inglés, n. del t.).²¹

Migraña basilar El concepto de migraña basilar fue propuesto por primera vez en 1961 por Bickerstaff,²² cuya atención se enfocó en el síndrome cuando atendió en un periodo corto de tiempo a dos pacientes con síntomas idénticos explicables solo con base en una alteración de la circulación de la arteria basilar. Uno era un chico de 14 años de edad cuyos síntomas duraban pocas horas y se repetían en numerosas ocasiones. El otro era un anciano cuyos síntomas progresaron con rapidez al estado de coma y la muerte, la autopsia reveló un infarto del tallo cerebral y la corteza occipital causado por oclusión trombótica de la arteria basilar. Por lo tanto, fue la analogía clínica entre la lesión estructural de la arteria basilar y los síntomas de isquemia en este territorio por lo que se describió por primera vez la migraña basilar.

La migraña basilar es un trastorno episódico. Hasta una tercera parte de los pacientes

presenta el primer episodio en la segunda década de la vida, mientras que el resto lo presenta en la segunda o tercera década. El padecimiento es frecuente en niños; sin embargo, un pequeño número de casos aparece por primera vez en pacientes mayores de 50 años. La enfermedad puede ocurrir en combinación con otras formas de migraña, aunque la migraña basilar es la dominante. Bickerstaff²² notó al principio un predominio de niñas adolescentes en su población con migraña basilar, pero experiencias subsecuentes demostraron que en las mujeres la incidencia de este tipo de migraña es semejante a la de otras formas. En ocasiones, cuando la migraña de la arteria basilar inicia en los años de adolescencia, la frecuencia de los episodios disminuye con la edad y el síndrome es sustituido en los años adultos por otras formas de migraña.

En la mayoría de los casos el aura dura de cinco a 60 minutos, pero puede durar hasta tres días. Con frecuencia ocurren primero los síntomas visuales, sobre todo en los campos temporal y nasal de la visión. Las alteraciones visuales pueden consistir en visión borrosa, teicopsia, escotomas centelleantes, obscurecimiento de la visión o pérdida total de la misma. Estas características pueden comenzar en un campo visual y después volverse bilaterales. Cuando la visión no se obscurece por completo puede ocurrir diplopia, por lo general por debilidad del tercer par.

El vértigo y la marcha atáxica son los siguientes síntomas en frecuencia. La ataxia puede ser independiente al vértigo, y éste puede asociarse con tinnitus. La disartria es tan común como la ataxia y el vértigo. Los piquetes y adormecimiento, que tienen un patrón típico de mano y parte inferior de la cara (como en la migraña con aura), suelen ser bilaterales y simétricos, pero pueden alternar el lado de hemidistribución. En ocasiones las disestesias se extienden al tronco. Ocurre debilidad motora bilateral en hasta el 50 por ciento de los pacientes.

Es común el deterioro de la conciencia, con frecuencia en forma de sueño del que los pacientes despiertan con facilidad al estimularlos, solo para regresar al mismo estado. En raros casos la alteración de la conciencia progresa al estupor y después al estado de coma prolongado. Otras formas de alteración de la conciencia incluyen amnesia y síncope. Pueden ocurrir episodios con pérdida muy temporal de la conciencia como parte de todo el síndrome clínico, pero son raros.

Se presenta cefalea en casi todos los pacientes. En la mayoría ésta tiene localización occipital, es pulsátil, opresiva y se acompaña de náusea severa y vómito. Es poco habitual que la cefalea sea unilateral o se localice en la porción más anterior del cráneo. Ocurren fotofobia y fonofobia en una tercera parte a la mitad de los pacientes.

Existe asociación entre el vértigo recurrente y la migraña basilar. El vértigo suele iniciar en prescolares y progresar durante la adolescencia. Ocurren episodios súbitos de

sensación de rotación, que duran segundos a minutos, acompañados de pérdida del equilibrio, palidez y vómito. El trastorno es autolimitado, pero puede ser un precursor de la migraña o un equivalente de la misma, ya que muchas personas que lo sufren presentan después migraña con o sin aura.

Se han observado crisis convulsivas en asociación con migraña basilar, y pueden ocurrir cambios electroencefalográficos sin crisis convulsivas con los episodios de migraña típica de la arteria basilar.²³ Estos casos pueden tener buena respuesta a los agentes anticonvulsivantes. Los datos del EEG entre los episodios consisten en complejos de espigas y ondas lentas. Durante el ataque existen ondas lentas de alto voltaje difusas y espigas asociadas con ondas agudas y actividad beta difusa. Es motivo de controversia si la asociación entre las crisis convulsivas y la migraña basilar equivale a un síndrome migrañoso con características epilépticas secundarias resultado de un cambio funcional ocasionado por auras repetidas de migraña o un episodio de migraña de la arteria basilar que se asocia con características epileptogénicas en el EEG y crisis convulsivas clínicas.

Migraña oftalmológica El episodio de cefalea migrañosa puede asociarse con paresia del tercero, cuarto o sexto pares craneales del lado de la cefalea, comenzando como un aura o durante la fase de cefalea. En la mayoría de los casos la parálisis ocular afecta al tercer par, el sexto y cuarto pares se afectan con mucho menos frecuencia. La oftalmoplegia al inicio es transitoria, pero después de varios episodios puede volverse permanente. Los mecanismos involucrados en la producción de la migraña oftalmopléica siguen siendo motivo de especulación. El principal diagnóstico diferencial es la dilatación aneurismática de las arterias cerebrales (en especial de la carótida interna o de la comunicante posterior). En forma estricta, todos los casos deben evaluarse con rapidez. El diagnóstico de migraña oftalmopléica se ha convertido en una rareza desde que se cuenta con estudios de imagen cerebral, lo que sugiere que muchos casos estaban mal diagnosticados.

Migraña retiniana La migraña retiniana es más frecuente que la migraña oftalmopléica (i.e., alrededor de uno en 200 personas con migraña). Sin embargo, las personas que presentan defectos homónimos del campo ocular suelen ser diagnosticados como con migraña monocular porque los hemis campos temporales de la visión son más grandes que los hemis campos nasales. El término migraña de la vía visual anterior es el preferido en la actualidad porque el trastorno no se limita a la retina. Típicamente, las alteraciones visuales idénticas a la migraña con aura ocurren en una distribución monocular, que puede incluir pérdida visual monocular completa. Con frecuencia existe historia previa de migraña con o sin aura. Puede o no existir cefalea. Los episodios pueden ser precipitados por cambios posturales o ejercicio.

El mecanismo de la migraña de la vía visual anterior no se conoce con certeza, pero se ha

observado vasoespasma retiniano en ciertos casos. Aunque no es habitual que exista pérdida permanente de los campos visuales, las personas que presentan episodios frecuentes de migraña de la vía visual anterior probablemente deben recibir tratamiento profiláctico. El diagnóstico de este trastorno es de exclusión porque la condición es relativamente rara y la pérdida de la visión monocular puede ser un síndrome de presentación de varias enfermedades serias vasculares o de otras estructuras.

Condiciones clínicas concomitantes

Evento cerebrovascular La coincidencia de migraña y evento cerebrovascular es uno de los problemas diagnósticos más complejos. Los estudios epidemiológicos tempranos que estudian la asociación entre migraña y evento cerebrovascular definen el riesgo relativo de un evento trombótico cerebrovascular en casi el doble para las mujeres con migraña, pero el significado de estos estudios es difícil de juzgar.^{24,25} Recientemente, en un estudio riguroso de casos y controles, no se encontró asociación global entre la migraña y los infartos trombóticos. Sin embargo, las mujeres menores de 45 años con migraña tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de éste que las mujeres sin migraña; el riesgo aumentó aún más en las mujeres con migraña y tabaquismo.²⁶

Cuando el estudio se amplió a una población mayor los resultados se confirmaron y fortalecieron.²⁷ En este estudio más amplio, el riesgo de eventos cerebrovasculares en mujeres menores de 45 años fue tres veces mayor para las mujeres con migraña sin aura, y seis veces mayor cuando la migraña se asoció con aura, al comparar con los sujetos controles. En las mujeres jóvenes con migraña que fumaban, el riesgo de evento cerebrovascular fue alrededor de 10 veces mayor que el de las mujeres no fumadoras sin migraña y más de tres veces mayor que en las mujeres jóvenes sin migraña con tabaquismo. Para las mujeres jóvenes con migraña y que recibían anticonceptivos orales el riesgo fue 14 veces mayor que en los sujetos controles, y cuatro veces mayor que en las mujeres jóvenes que recibían anticonceptivos orales pero sin migraña. Se observó una relación dosis-efecto entre el riesgo de evento cerebrovascular y la dosis de estrógenos, la relación de momios fue de 4.8:1 para las píldoras con 50 mg de estrógeno, de 2.7:1 para las que contienen 30 a 40 mg de estrógeno, de 1.7:1 para las de 20 mg de estrógeno y de 1:1 para las de progesterona. En ninguno de estos casos el evento cerebrovascular fue inducido por un episodio de migraña. Aunque estas cifras de riesgo son muy altas comparando con los sujetos controles, debe recordarse que el riesgo absoluto de un evento cerebrovascular para las mujeres jóvenes con migraña corresponde a alrededor de 19 por 100,000 por año, que es un riesgo bajo. A pesar de ello, estos datos proporcionan otro argumento para sugerir la suspensión del tabaquismo y revisar los métodos anticonceptivos en las mujeres jóvenes con migraña.

Epilepsia La frecuencia reportada de migraña entre los pacientes con epilepsia varía de

8.4 a 23 por ciento. La frecuencia de epilepsia entre los pacientes con migraña es de uno a 17 por ciento. Estos datos sugieren que no existen una evidencia concluyente de relación entre los dos padecimientos diferente a la coincidencia aleatoria. A pesar de ello, en un estudio reciente, el tres por ciento de una cohorte de pacientes adultos con epilepsia experimentaron crisis convulsivas durante o inmediatamente después de la migraña.²⁸ Además, la relación genética entre la migraña y la epilepsia (que siempre ha sido motivo de controversia) se aclaró en un estudio de 1993 realizado por Ottman, Hong y Lipton,²⁹ que reunieron datos sobre la prevalencia de la migraña en pacientes con epilepsia y en sus familiares con o sin epilepsia. De los probandos, el 24 por ciento tuvo historia de migraña, y el 26 por ciento de los familiares con epilepsia también. Sin embargo, el 15 por ciento de los familiares que no tuvieron epilepsia tenían historia de migraña. La incidencia acumulada de migraña fue mayor en pacientes con epilepsia (24 por ciento) y en familiares con epilepsia (23 por ciento), comparado con los familiares sin epilepsia, y el riesgo de migraña para el primero de los dos grupos fue del doble en relación con el tercer grupo. Parece existir una alta incidencia de migraña en las personas con ciertas formas de epilepsia, como epilepsia rolándica benigna, epilepsia occipital benigna y epilepsia corticorreticular con ausencias.

Trastornos psiquiátricos y rasgos de personalidad. Existe una alta incidencia de neurosis en quienes sufren migraña. Sin embargo, el estereotipo de la personalidad rígida y obsesiva migrañosa puede ser un sesgo de selección de un subtipo de migraña que es más frecuente en la población. Se han hecho muy pocos estudios sobre la migraña y los trastornos psiquiátricos. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado una mayor comorbilidad con depresión.³⁰ Aunque esta asociación con depresión puede representar una reacción psicológica a los episodios de migraña frecuentes e incapacitantes, la depresión se asocia con un riesgo importante de migraña, con lo que surge la posibilidad de que exista un riesgo genético o ambiental compartido entre ambos padecimientos. Es posible que una alteración funcional cerebral común sea la responsable, por ejemplo, la disregulación del sistema central serotoninérgico. También se ha reportado un mayor riesgo de episodios de manía, ansiedad y trastorno del pánico, junto con una mayor prevalencia de uso de drogas ilícitas y dependencia de nicotina. Quizá la característica más importante de este reporte fue el aumento en la prevalencia durante la vida de ideas e intentos suicidas independientes de la depresión.³¹

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento para la migraña son aliviar los síntomas de los episodios agudos y prevenir nuevos ataques, ya sea por cambios de comportamiento o medidas farmacológicas. Las medidas de comportamiento incluyen regularizar los hábitos de sueño y alimentos y evitar los factores precipitantes. Las tensiones familiares o laborales y los problemas emocionales suelen ser inevitables, y se tratan mejor por técnicas de

manejo del estrés y de relajación. Existen tratamientos farmacológicos para la migraña [ver tabla 2].

Tabla 2 Tratamiento farmacológico de los episodios de migraña

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis recomendada</i>	<i>Efectos adversos importantes</i>
Analgésicos	500 mg	Dispepsia
Acetaminofén	60 mg	Adicción, constipación
Codeína	65 mg	Adicción
Propoxifeno		
Antiinflamatorios no esteroides Aspirina	500-650 mg	Dispepsia, hemorragia gastrointestinal (GI)
Naproxeno sódico	750-825 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Acido tolfenámico	200-400 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Acido flufenámico	250-400 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Acido mefenámico	500 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Flurbiprofén	300 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Acido diclofenámico Ibuprofén	50-100 mg	Dispepsia, hemorragia GI
	200 mg	Dispepsia, hemorragia GI
Agonistas de la serotonina		
Ergotamina Oral	2-4 mg	Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, calambres musculares, parestesia de miembros inferiores, vasoconstricción
Supositorio Sublingual	2 mg 2-4 mg	Menos severa que la ergotamina pero incluye náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, calambres musculares, parestesia de extremidades y vasoconstricción
Dehidroergotamina Subcutánea	0.75-1.0 mg	
Sumatriptan Subcutáneo	6 mg	Rubor, calor, piquetes, dolor de cuello, pesantez opresión y dolor torácicos
Oral	25-100 mg	
Antagonista de dopamina Metoclopramida IV	10 mg	Distonía
Clorpromacina IV	0.1 mg/kg	Disquinesia tarda
Proclorperacina IV	10 mg	Disquinesia tarda

Medicamentos analgésicos Durante los ataques prolongados y severos de migraña el juicio del paciente puede alterarse, lo que puede originar confusión sobre el tipo de medicamento o cantidad que debe usarse. Los familiares o amigos deben conocer sobre los medicamentos indicados para los casos agudos. Los episodios leves o moderados deben tratarse con analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La aspirina, el acetaminofén, el propoxifeno, la codeína y ciertos AINE son superiores al placebo para el alivio del dolor o la migraña. Las fórmulas efervescentes son más eficaces porque se absorben con más rapidez. Debido a la estasis gástrica que suele acompañar a los episodios de migraña, la metoclopramida, un medicamento que aumenta la motilidad intestinal y facilita el vaciamiento gástrico, aumenta la eficacia de los medicamentos analgésicos. Sin embargo, debe usarse con precaución en adultos y no emplearse en jóvenes porque puede causar distonía. Cuando la náusea y el vómito son importantes pueden administrarse preparaciones de analgésicos y antieméticos en supositorios. Los antieméticos más empleados son la perfenacina, la proclorperacina y la clorpromacina.

Derivados del ergot Durante muchos años el tartrato de ergotamina fue el medicamento de elección para el tratamiento de los episodios de migraña aguda moderada a severa. Sin embargo, estudios controlados han demostrado que la ergotamina es eficaz en solo la mitad de los pacientes cuando se administra por vía oral, sublingual rectal o nasal. La adición de cafeína aumenta la absorción y quizá la actividad vasoconstrictora de la ergotamina. Debido a que la absorción de la ergotamina y los medicamentos relacionados es variable, el fármaco debe administrarse por una vía aceptable para el paciente, y las dosis aumentarse hasta encontrar una dosis eficaz lo más pronto posible para los episodios futuros. La ergotamina se absorbe mejor por vía rectal. Puede requerirse un medicamento antiemético (administrado mejor como supositorio) junto con la ergotamina. La dihidroergotamina, que está disponible para su administración parenteral en los Estados Unidos, también es eficaz en los episodios de migraña. Los pacientes deben aprender a administrarse el medicamento por vía subcutánea. Las preparaciones del ergot son vasoconstrictoras y no deben administrarse a pacientes con enfermedad vascular.

Sumatriptan El sumatriptan es un agonista del receptor de serotonina que recientemente fue autorizado para usarse en la migraña. Es eficaz cuando se administra por vía subcutánea durante los episodios, y la aplicación de 6 mg reduce el dolor en dos horas en hasta el 86 por ciento de los pacientes. La náusea y el vómito desaparecen en la mayoría de los casos. Por desgracia, la cefalea puede recurrir en hasta el 46 por ciento de los enfermos en un periodo de 24 horas, quizá por la corta vida media del medicamento.

Cuando el sumatriptan se administra por vía oral en dosis hasta de 100 mg, la cefalea y los

síntomas asociados se alivian en cuatro horas en el 75 por ciento de los pacientes. La dosis habitual es de 25 mg. Como con la administración subcutánea, la recurrencia de la cefalea constituye un problema.

Los efectos adversos del sumatriptan subcutáneo y oral son semejantes. La mayoría de los efectos adversos tienen una intensidad leve a moderada, son breves y se resuelven en forma espontánea, sin cambiar con el uso repetido del medicamento. Los efectos adversos más comunes son la reacción en el sitio de inyección con la administración subcutánea, la sensaciones de rubor, calor y piquetes, y el dolor cervical con rigidez. Tres a cinco por ciento de los pacientes presentan opresión torácica, pesantez, presión, piquetes y dolor. La causa de los síntomas torácicos se desconoce, pero en raros casos ocurre espasmo coronario. Para los pacientes que pueden tener enfermedad coronaria no detectada (v.gr., mujeres posmenopáusicas, varones mayores de 40 años y pacientes con factores de riesgo para enfermedad coronaria), la primera dosis de sumatriptan debe administrarse bajo supervisión médica. El sumatriptan está contraindicado en pacientes con historia de infarto al miocardio, cardiopatía isquémica sintomática, angina de Prinzmetal e hipertensión.

Tratamiento sintomático en el servicio de urgencias Los episodios de migraña que son severos, prolongados y que no responden a la autoadministración de medicamentos pueden tratarse en el consultorio o en el servicio de urgencias. Los pacientes con estos episodios deben recibir dehidroergotamina por vía intravenosa o intramuscular, o sumatriptan por vía subcutánea. Si estos fármacos fracasan los esquemas preferidos son metoclopramida (10 mg IV), proclorperacina (10 mg IV) o clorpromacina administrada en tres inyecciones intravenosas de 0.1 mg/kg con 15 minutos de diferencia. Además de la distonia y la discinesia tardía, los efectos adversos de los tres medicamentos incluyen somnolencia, náusea, vómito, mareo e hipotensión, todos infrecuentes. El mecanismo por el que estos antagonistas de la dopamina alivian la cefalea no se ha determinado aún.

Los medicamentos analgésicos narcóticos, en especial la meperidina, se usan para el tratamiento de emergencia de los episodios de migraña. El uso de meperidina debe limitarse a los pacientes que tienen episodios que no responden a las preparaciones antimigrañosas o en quienes estos medicamentos están contraindicados (v.gr., los que tienen enfermedad vascular periférica o coronaria y las mujeres embarazadas).

Los episodios agudos pueden ser tan frecuentes y el dolor del paciente es tan severo y continuo que se requiere hospitalización. En estos pacientes puede ser eficaz administrar dehidroergotamina intravenosa durante tres o cuatro días, suspender todos los demás medicamentos y administrar líquidos intravenosos.³²

Tratamiento preventivo

Debe considerarse el tratamiento preventivo solo cuando los episodios de migraña ocurran más de dos a tres veces al mes, cuando los ataques sean severos y limiten la actividad normal, cuando el paciente sea incapaz de manejar los episodios, cuando el tratamiento sintomático haya fracasado o cause efectos adversos serios o cuando fracasen los intentos de prevención no farmacológica. Se han considerado varios puntos antes de iniciar el tratamiento preventivo. Debe aconsejarse a las mujeres en edad reproductiva algunas formas de anticoncepción diferentes a la anticoncepción oral (que puede desencadenar la cefalea). Siempre debe considerarse el costo de los medicamentos porque puede requerirse tratamiento prolongado.

Cada medicamento debe administrarse durante un periodo suficientemente adecuado para evaluar su eficacia. En los pacientes con migraña frecuente esto implica dos a tres meses. El tratamiento preventivo se continúa durante seis meses o más y se suspende después en forma gradual cuando disminuye la frecuencia de las cefaleas. Los medicamentos que influyen en la serotonina fueron los primeros empleados en forma eficaz para la prevención de la migraña [ver tabla 3]. La metisergida es más eficaz que la amitriptilina, pero no se usa mucho en los Estados Unidos porque puede causar fibrosis retroperitoneal, valvular cardíaca y pleural. Está contraindicada en los pacientes con enfermedad vascular por su acción vasoconstrictora. La amitriptilina es un medicamento muy útil para prevenir la migraña, en especial en pacientes con depresión o cefaleas tensionales, aunque su efecto benéfico en la misma es independiente de su actividad antidepresora.

Tabla 3 Tratamiento preventivo de la migraña

<i>Tipo de medicamento</i>	<i>Dosis diaria (oral)</i>	<i>Eficacia relativa</i>	<i>Efectos adversos importantes</i>
Medicamentos que influyen sobre la serotonina			
Metisergida	2-8 mg	++	Calambres musculares, insomnio, fibrosis tisular
Amitriptilina	10-150 mg	++	Aumento de peso, somnolencia, boca seca, visión borrosa, arritmias cardiacas
Fenelcine	15-75 mg	?	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Antagonistas [beta]₂-adrenérgicos Propranolol	40-320 mg	++	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Propranolol (de acción prolongada)	60-320 mg	++	Aumento de peso, sueños violentos, parestesias
Metoprolol	200 mg	++	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Atenolol	40-100 mg	++	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Timolol	20 mg	+	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Nadolol	80-240 mg	++	Fatiga, náusea, depresión, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo
Antagonistas del calcio Nimodipina	120 mg	?	Cefalea, taquicardia, aumento de peso, constipación
Verapamil	280-320 mg	?	Cefalea, taquicardia, aumento de peso, constipación
Antinflamatorios no esteroideos			
Ketoprofén	150 mg	?	Dispepsia, gastritis, hemorragia GI, diarrea

Acido tolfenámico	300 mg	+	Dispepsia, gastritis, hemorragia GI, diarrea
Acido mefenámico	500-1,500 mg	++	Dispepsia, gastritis, hemorragia GI, diarrea
Naproxén sodico	1,100 mg	+	Dispepsia, gastritis, hemorragia GI, diarrea, retención de líquidos
Aspirina	1,300 mg	+	Dispepsia, gastritis, hemorragia GI
Diversos			
Acido valproico	800-1,000 mg	+	Pérdida de cabello, aumento de peso, disfunción hepática, defectos del tubo neural

0 - ineficaz ? - incierto + - eficaz ++ - muy eficaz

Los medicamentos antagonistas β_2 -adrenérgicos han demostrado su eficacia en numerosos estudios clínicos. Deben considerarse como tratamiento de elección para prevenir la migraña, en especial en pacientes con episodios relacionados con estrés. Sin embargo, estos medicamentos son eficaces en solo el 65 por ciento de los pacientes tratados y están contraindicados en enfermos con broncoespasmo, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias cardíacas e historia de depresión. Los antagonistas de los receptores β_2 con actividad agonista parcial son ineficaces.

A pesar del entusiasmo inicial por el uso de agentes bloqueadores de los canales del calcio para prevenir la migraña, su efecto no ha sido muy impresionante. El verapamil parece ser el más empleado. En general, los bloqueadores de los canales del calcio pueden disminuir la frecuencia de los ataques, pero tienen poco efecto sobre su severidad. Pueden tardar semanas a meses en tener efecto, lo que reduce el cumplimiento por parte del paciente. La acción vasodilatadora de los bloqueadores de los canales del calcio en ocasiones causa cefalea severa que es indistinguible de la migraña.

Los AINE se han empleado en forma satisfactoria en estudios controlados [ver *tabla 3*]. La aspirina también es eficaz para prevenir la migraña. Sin embargo, debido a la presencia de úlceras y hemorragia gastrointestinal, debe evitarse la profilaxis prolongada con AINE. No se ha realizado ninguna comparación sobre la eficacia relativa de las diversas clases de AINE, pero es razonable cambiar a otra clase si uno ha demostrado ser ineficaz.

El ácido valproico se introdujo recientemente como tratamiento preventivo para la migraña, pero su eficacia solo es moderada tanto para prevenir como para disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los episodios severos. El mecanismo de acción del ácido valproico se desconoce.

La migraña menstrual (i.e., episodios que ocurren solo en asociación con las menstruaciones), con frecuencia es refractaria al tratamiento. Las mujeres con migraña menstrual pueden beneficiarse con la administración de tratamiento preventivo solo durante la menstruación. Si ya reciben manejo preventivo, puede ser útil aumentar la dosis en el momento de la menstruación. El uso de estradiol en gel percutáneo aplicado justo antes y durante la menstruación puede disminuir la frecuencia de la cefalea.³³ Los pacientes que reciben anticonceptivos orales y que continúan tomándolos durante el ciclo menstrual pueden presentar menos ataques.

Los mecanismos por los que las hormonas ováricas influyen en la migraña no se han determinado aún, pero un factor crítico puede ser la caída súbita de las concentraciones estrogénicas en suero antes del inicio de un episodio.³⁴ Las fórmulas de anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos que se usan en la actualidad se asocian con una ocurrencia ocasional de episodios durante el ciclo, quizá por fluctuación en la concentración sérica de estrógenos. Las mujeres que ya reciben estrógenos y tienen episodios frecuentes de migraña pueden mejorar si la hormona se suspende o aumenta.

CEFALEA EN RACIMOS

La cefalea en racimos es un trastorno que ocurre con seis veces más frecuencia en hombres que en mujeres, por lo general comenzando en la tercera o cuarta década de la vida. Los episodios ocurren durante periodos definidos que pueden durar semanas a meses y pueden regresar en uno o más años. Con frecuencia los periodos tienen un ciclo bien definido, que puede asociarse con las estaciones. Con el paso del tiempo los ataques pueden volverse más largos y superponerse al disminuir la duración de la remisión, de modo que los individuos presentan un estadio denominado cefalea en racimos crónica, un nombre aparentemente absurdo. Cuando la cefalea ocurre en racimos, suele existir un factor desencadenante evidente (los más comunes son el alcohol y la nitroglicerina), que parecen tener propiedades vasodilatadoras.

Fisiopatología

Las causas de la cefalea en racimos no se han determinado. Al parecer la paresia de las fibras de los nervios simpáticos que atraviesan el seno cavernoso para inervar las estructuras orbitarias y retrorbitarias tienen un papel importante. De hecho, después de varios ataques severos y frecuentes las personas pueden quedar con una parálisis

simpática permanente. Además, el sistema trigémino debe transmitir el dolor, que probablemente se origina en arterias dilatadas y sensibles. Se ha sugerido que existe un proceso inflamatorio venoso recurrente y que remite de causa desconocida, que puede provocar la cefalea en racimos.

Características clínicas

Los episodios de cefalea en racimos son característicamente unilaterales y perioculares, aunque pueden ocurrir también con una localización frontal, temporal o maxilar. El dolor casi siempre es muy agudo, descrito como punzante, quemante o como una cuchillada. Puede acompañarse de inyección conjuntival, epífora, rinorrea y miosis. Los episodios son relativamente breves, durando de 15 minutos a tres horas. Pueden recurrir numerosas veces durante el día, pero por lo general ocurren dos a tres veces. Los episodios de cefalea en racimos con frecuencia despiertan al paciente durante la noche. Estas características clínicas son tan estereotípicas que el diagnóstico puede hacerse solo con bases clínicas, sin requerir otras investigaciones.

Las personas que sufren cefalea en racimos no buscan un ambiente tranquilo para relajarse, tienden a caminar en forma compulsiva y golpear su cabeza contra superficies duras, esperando aliviar el intensísimo dolor. En raros casos presentan fotofobia, fonofobia o ambos, y requieren un cuarto oscuro para aliviar el dolor.

Tratamiento

El oxígeno al 100 por ciento es eficaz en alrededor del 70 por ciento de los pacientes cuando se administra con una mascarilla bien apretada a 7 L/min durante 10 minutos. La ergotamina nasal puede proporcionar un alivio rápido.

También la dihidroergotamina (administrada por vía subcutánea) es eficaz. En ocasiones la xilocaína al dos por ciento por vía intranasal (o en ocasiones la xilocaína en gel) es útil para los ataques de cefalea en racimos. La cabeza del paciente debe sostenerse hacia atrás e inclinada hacia el lado de la cefalea al aplicar el anestésico. La administración subcutánea de sumatriptan es muy eficaz en el tratamiento de los episodios agudos de cefalea en racimos. El sumatriptan tiene un inicio de acción rápido, lo que le hace ideal para el tratamiento de las cefaleas en racimos severas de duración breve. Si el tratamiento falla o los medicamentos están contraindicados, puede ser adecuado administrar esteroides intravenosos o meperidina intramuscular. Por último en casos rebeldes puede requerirse hospitalización para el uso de dehidroergotamina intravenosa.

Tratamiento preventivo

Casi siempre está indicado prevenir los ataques durante el periodo de los ataques por la intensidad del dolor. Esto se logra mejor administrando esteroides por tiempo breve (i.e., prednisona 60 mg/día), por lo general durante dos semanas, y disminuyéndolos en forma gradual en 10 días. Sin embargo, esta estrategia no puede repetirse con regularidad. Puede también administrarse verapamil (hasta 80 mg cuatro veces al día) o carbonato de litio (300 mg tres veces al día). En forma alternativa, puede administrarse 0.5 a 1 mg de ergotamina en forma de supositorio por la noche, que puede ser muy eficaz. No existe experiencia sobre el uso del sumatriptan como tratamiento preventivo para la cefalea en racimos. Aunque puede tener una acción semejante a la ergotamina, tiene una vida media mucho más corta por lo que puede ser menos útil para este propósito.

HEMICRANEA PAROXISTICA CRONICA

La hemicraneia paroxística crónica es una cefalea primaria tan rara que probablemente nunca se diagnostique en el nivel de atención primaria, pero debe mencionarse porque tiene algunos aspectos semejantes a la cefalea en racimos. El dolor es similar en intensidad y localización, pero los episodios son breves (rara vez de más duración que 30 minutos) y muy frecuentes (hasta 30 veces al día). El padecimiento también es diferente a la cefalea en racimos porque rara vez ocurre en hombres y se resuelve por completo empleando indometacina. El padecimiento debe distinguirse también de otras formas raras de cefalea que se presentan alrededor del ojo, como el síndrome de racimotico y el síndrome SUNCT (por las siglas en inglés de cefalea neuralgiforme de duración breve, unilateral, con inyección conjuntival y epífora). La hemicraneia continua, una cefalea primaria aún controversial, también responde en forma selectiva a la indometacina.

CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

La cefalea de tipo tensional típicamente es de tipo opresivo, de intensidad leve o moderada, bilateral y no empeora con la actividad física. En ocasiones existe fonofobia, fotofobia o ambos, pero no náusea. Los episodios pueden durar horas a días. Si la cefalea de tipo tensional ocurre en más de 15 días en un mes durante seis meses, se denomina crónica y no episódica. Aunque casi el 60 % de la población puede sufrir cefalea de tipo tensional episódica en un año, la forma crónica se presenta en menos del tres por ciento.³

Fisiopatología

Los mecanismos de la cefalea de tipo tensional aún no se determinan. El término usado antes (tensional) se acuñó porque se pensaba que en ella participaban los músculos pericraneales y pericervicales (i.e., cefalea por contracción muscular). De hecho, esta puede ser la causa en algunos casos. Estudios neurofisiológicos recientes han encontrado una alteración del reflejo muscular del músculo temporal que indica que puede existir

contracción muscular desinhibida originada en el tallo cerebral.

Diagnóstico diferencial

La cefalea episódica de tipo tensional puede constituir un problema en el diagnóstico diferencial.³ Algunas autoridades consideran que no existe diferencia entre cefalea episódica de tipo tensional y migraña sin aura, mientras que otros no están de acuerdo. La distinción es incluso más difícil en el contexto de las llamadas cefaleas mixtas, en las que ocurren ataques de migraña con aura sobre una cefalea de tipo tensional crónica. Los especialistas en cefalea la llaman cefalea crónica diaria, siendo la condición característica su desarrollo con el tiempo (maduración de la migraña) desde una cefalea migrañosa episódica inicial. La llamada cefalea crónica diaria, aún no reconocida así en la clasificación de la IHS, se acompaña del uso frecuente de analgésicos y sedantes, que algunos expertos señalan que pueden ser los desencadenantes de esta condición.

Tratamiento

Las exacerbaciones de la cefalea episódica de tipo tensional se tratan mejor con reposo en cama y relajación completa. Deben buscarse factores precipitantes, y proporcionar al paciente apoyo psicológico. El masaje suave sobre la cabeza y área del cuello y la aplicación de compresas calientes puede ser útil para aliviar parte del dolor. En vista del riesgo de adicción a analgésicos en los pacientes con cefalea crónica, solo deben administrarse compuestos suaves. Si el paciente ha usado en forma frecuente analgésicos potentes, como codeína, el dolor de una exacerbación aguda de una cefalea por contractura muscular severa puede no responder a nada excepto a narcóticos parenterales. Por lo tanto, en lugar de adoptar esta línea de tratamiento, es preferible administrar al paciente sedantes que también sean relajantes musculares como diazepam, que puede tener el efecto benéfico adicional de provocar somnolencia. En ocasiones los relajantes musculares son eficaces en las exacerbaciones agudas. Los AINE como el naproxen y el ibuprofen son alternativas útiles y eficaces en algunos pacientes.

Para el tratamiento de la cefalea crónica de tipo tensional se emplea una estrategia similar. En este caso es mejor evitar los tranquilizantes e intentar medidas preventivas con farmacoterapia, pero solo si los cambios de comportamiento como sueño regular y manejo del estrés han fracasado. Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, son medicamentos preventivos más eficaces.

CEFALEA CONVERSIVA

La cefalea conversiva es una de las formas de cefalea más difíciles de diagnosticar. De hecho, el retraso prolongado en el diagnóstico casi es una característica diagnóstica. La

mayoría de los casos tienen un inicio súbito con exacerbaciones y remisiones. La incidencia en hombres y en mujeres es casi idéntica. Ocurre cefalea conversiva predominantemente en adultos de 18 a 30 años de edad, pero puede observarse en todas las edades. Las características de la cefalea conversiva con frecuencia no pueden distinguirse de las de otros tipos de cefalea. Además, rara vez se encuentran alteraciones importantes en el estado mental en los pacientes con reacción conversiva. Los estudios de laboratorio, electrofisiológicos y radiológicos son normales. La duración habitual es de meses a años, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace en un año después de la presentación inicial. La cefalea conversiva rara vez se alivia con los medicamentos.

Al examen físico, la mayoría de las alteraciones se relacionan con el comportamiento. Los pacientes pueden tener una indiferencia total a su sintomatología a pesar de quejas amargas sobre el dolor. Además los síntomas pueden exagerarse, en especial cuando su descripción es muy atípica. Los pacientes pueden ser demasiado pasivos u hostiles cuando se les pregunta sobre posibles problemas emocionales. El examen psiquiátrico rara vez revela un trastorno serio, pero el perfil de personalidad puede indicar que el paciente es una persona inmadura y dependiente.

CEFALEAS DIVERSAS

La IHS ha clasificado a diversas cefaleas como primarias a pesar de que se sabe menos sobre sus mecanismos que sobre los de otros síndromes de cefalea primaria. Son características notables de las cefaleas diversas su parecido clínico a trastornos estructurales serios, por lo que requieren una mención especial y con frecuencia de buen juicio clínico para determinar hasta donde debe prolongarse su estudio.

Dolor punzante idiopático

El dolor punzante idiopático incluye los síndromes de cefalea por picahielo y los llamados 'pinchazos y sacudidas'. Estas molestias o serie de dolores duran fracciones de segundo y ocurren en intervalos regulares de horas a días. Los pacientes con migraña, cefalea en racimos y hemicraneal paroxística crónica tienen mayor predisposición (ver antes). Un diagnóstico diferencial importante es la cefalea centinela de la hemorragia subaracnoidea, que casi siempre puede distinguirse por el antecedente de eventos similares previos.

Cefalea por compresión externa

La cefalea por compresión externa es un dolor constante resultado de presión externa en el sitio en que se origina, por ejemplo por el uso de unos goggles de natación. El dolor está mediado por los nervios trigeminales u occipitales.

Cefalea por estímulos fríos

Como su nombre lo implica, la cefalea por estímulos fríos es causada por exposición de la cabeza sin cubrir a un clima bajo cero o por bucear en agua fría. La ingestión de un alimento frío, como un helado produce un dolor más focalizado y severo, por lo general frontal o retrofaríngeo.

Cefalea benigna por tos

La cefalea benigna por tos es una cefalea bilateral de inicio súbito que tarda menos de un minuto y que es precipitada por la tos.

Puede diagnosticarse solo después de que se hayan descartado lesiones estructurales, en especial lesiones ocupativas de la fosa posterior.

Cefalea benigna por ejercicio

A diferencia de la cefalea benigna por tos, la cefalea por ejercicio es desencadenada por el esfuerzo físico, dura minutos y es de tipo pulsátil. También debe hacerse diagnóstico diferencial con una masa intracraneana.

Cefalea asociada con actividad sexual

La cefalea asociada con actividad sexual, que se conoce con frecuencia como cefalalgia coital benigna, puede tener tres formas. En la primera la cefalea tiene un inicio súbito exactamemnte en el momento del orgasmo. En otra forma la cefalea puede comenzar de modo gradual durante la excitación sexual y después intensificarse en el momento del orgasmo. La cefalea de inicio súbito es explosiva, mientras que la de inicio gradual es más sorda. En ambos casos, pero con más frecuencia en la primera, la cefalea ocurre también durante la masturbación, y el antecedente de episodios previos puede ser útil para distinguir de una hemorragia subaracnoidea. Es curioso que estas cefaleas pueden ocurrir con periodicidad en racimos. El tercer tipo de cefalea que se asocia con actividad sexual es la de tipo postural, que recuerda a la hipotensión intracreaneal. A diferencia de otros tipos, que tienen duración breve, la cefalea postural puede durar días. Aún no se ha determinado el mecanismo de estas cefaleas. Suelen remitir en forma espontánea, aunque si se desea administrar tratamiento preventivo puede intentarse propranolol. Este medicamento ha sido útil en algunos casos, quizá por evitar un aumento en la presión arterial durante el orgasmo.

Reconocimientos

Figura 1 George Kelvin.

Tabla 1 Adaptada de 'Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain,' por la International Headache Society. *Cephalalgia* 8:1, 1988.

Bibliografia

- 1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. International Headache Society. *Cephalalgia* 8:1, 1988**
- 2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al: Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 267:64, 1992 [PMID 1727198]**
- 3. Rasmussen BK, Olesen J: Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 12:221, 1992 [PMID 1525797]**
- 4. Welch KMA: Migraine: a biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 44:323, 1987**
- 5. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9:344, 1981 [PMID 6784664]**
- 6. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S, et al: Neuromagnetic fields in migraine: preliminary findings. *Cephalalgia* 10:171, 1990 [PMID 2245465]**
- 7. Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, et al: The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 8:817, 1990**
- 8. Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16:157, 1984**
- 9. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R: Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 23:193, 1988 [PMID**

- 10.** Goadsby PJ, Edvinsson L: Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia* 11(suppl 11):3, 1991
- 11.**
- 12.** Moskowitz MA, Buzzi MG: Neuroeffector functions of sensory fibers: implications for headache mechanisms and drug actions. *J Neurol* 238(suppl 1):S18, 1992
- 13.** Saxena PR, Ferrari MD: From serotonin receptor classification to the antimigraine drug sumatriptan. *Cephalalgia* 2:187, 1992
- 14.** Weiller C, May A, Limmroth V, et al: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1:658, 1995 [PMID 7585147]
- 15.** Living E: On megrin, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. J & A Churchill, London, 1873
- 16.** Clarke JM: On recurrent motor paralysis in migraine: with report of a family in which recurrent hemiplegia accompanied the attacks. *Br Med J* 1:1534, 1910
- 17.** Burke EC, Peters GA: Migraine in childhood: a preliminary report. *Am J Dis Child* 92:330, 1956
- 18.** Ohta M, Araki S, Kuroiwa Y: Familial occurrence of migraine with a hemiplegic syndrome and cerebellar manifestations. *Neurology* 17:813, 1967
- 19.** Young GF, Leon-Barth CA, Green J: Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness, and nystagmus. *Arch Neurol* 23:201, 1970 [PMID 5311627]
- 20.** Vahedi K, Joutel A, Van Bogaert P, et al: A gene for hereditary paroxysmal cerebellar ataxia maps to chromosome 19p. *Ann Neurol* 37:289, 1995 [PMID 7695228]
- 21.** Joutel A, Bousser M-G, Biousse V, et al: A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 5:40, 1993 [PMID 8220421]
- 22.** Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen M-T, et al: Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 22:1297, 1991 [PMID 1926242]
- 23.** Bickerstaff ER: Basilar artery migraine. *Lancet* 1:15, 1961
- 24.** Lapkin ML, French JH, Golden GS: The EEG in childhood basilar artery migraine. *Neurology* 27:580, 1977 [PMID 559268]

- 25.** Oral contraceptives and stroke in young women. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. JAMA 231:718, 1975
- 26.** Henrich JB, Horowitz RI: A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. J Clin Epidemiol 307:289, 1989
- 27.** Tzourio C, Iglesias S, Hubert J-B, et al: Migraine and risk of ischemic stroke: a case-control study. BMJ 307:289, 1993 [PMID 8374374]
- 28.** Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al: Case-control study of migraine risk of ischemic stroke in young women. BMJ 310:830, 1995 [PMID 7711619]
- 29.** Marks DA, Ehrenberg BL: Migraine-related seizures in adults with epilepsy with EEG correlation. Neurology 43:2476, 1993 [PMID 8255443]
- 30.** Ottman R, Hong S, Lipton RB: Validity of family history data on severe headache and migraine. Neurology 43:1954, 1993 [PMID 8413952]
- 31.** Breslau N: Migraine, suicidal ideation, and suicide attempts. Neurology 42:392, 1992
- 32.** Breslau N, Davis GC: Migraine, physical health and psychiatric disorders: a prospective epidemiologic study of young adults. J Psychiatr Res 27:211, 1993 [PMID 8366470]
- 33.** Raskin NH: Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. Neurology 36:995, 1986
- 34.** de Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, et al: Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. Br Med J 293:1540, 1986
- 35.** Somerville BW: Estrogen-withdrawal migraine: duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. Neurology 25:239, 1975

Figuras

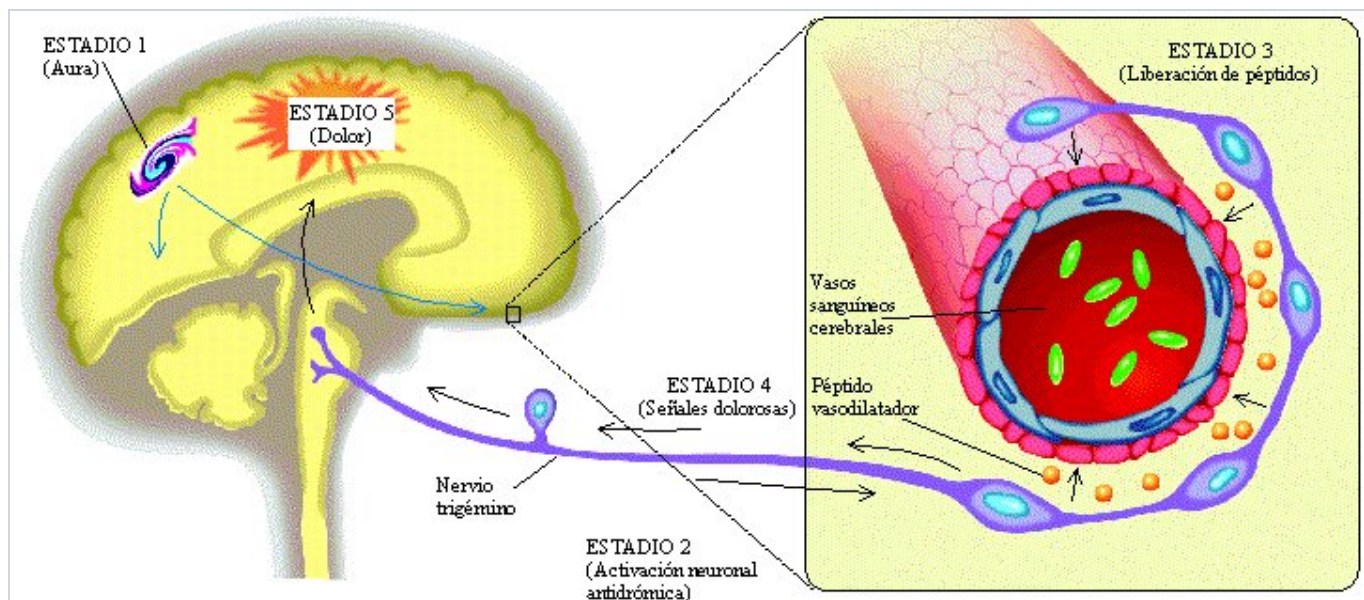


Figura 1 Posibles mecanismos de la migraña. Se muestran los mecanismos propuestos para el aura de la migraña y la cefalea. En la mayoría de los pacientes el aura se inicia en la corteza occipital por factores que aún no se determinan (estadio 1). La base del aura parece ser una depresión que se disemina. El aura activa a neuronas del parénquima cerebral y meninges sensibles a dolor (estadio 2), lo que causa la liberación de péptidos sensibilizantes al dolor y vasodilatadores (estadio 3). Al ser estimulado en forma antidrómica, el mismo nervio transmite las señales dolorosas al tallo cerebral y a los centros del tálamo (estadio 4), que llevan las señales al centro cortical, en donde el dolor es experimentado por el paciente (estadio 5).

IX ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

DR. ROBERT W. P. CUTLER

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es un padecimiento que afecta sólo al sistema nervioso central. Hasta el momento actual se desconoce la causa y el tratamiento es insatisfactorio; sin embargo, el desarrollo en los conocimientos acerca de la posible participación viral y de mecanismos inmunológicos aberrantes, podrán con el tiempo brindar un tratamiento más específico y eficaz. La característica patológica de la enfermedad consiste en zonas de desmielinización (placas) que varían en tamaño y localización. Los síntomas suelen correlacionarse con la distribución de las placas; sin embargo, la enfermedad se puede detectar en la autopsia de personas sin sintomatología neurológica.¹ Dos requisitos para el diagnóstico probable de esclerosis múltiple son la evidencia de afección del sistema nervioso en múltiples sitios y niveles y una evolución caracterizada por remisiones y exacerbaciones.

EPIDEMIOLOGIA

La relación entre la latitud geográfica y el riesgo de desarrollar la enfermedad es notable; la prevalencia varía de cinco a 10 casos por 100,000 habitantes en zonas tropicales hasta 50 a 175 casos por 100,000 habitantes en zonas templadas. Los estudios de población inmigrante han establecido que los factores determinantes de susceptibilidad para desarrollar esclerosis múltiple se adquieren antes de los 15 años de edad; los individuos que emigran antes de los 15 años adquieren el riesgo prevaleciente de su nuevo ambiente, mientras los que emigran después de esa edad portan el riesgo prevalente de su lugar de origen. La incidencia de la esclerosis múltiple es también mayor en los residentes de áreas urbanas y entre las clases socioeconómicas altas. Estas características epidemiológicas sugieren fuertemente una etiología viral.²

Parece ser que la incidencia de la esclerosis múltiple va en aumento. Estudios epidemiológicos realizados en Rochester, Minnesota, revelaron una incidencia anual ajustada para edad y sexo de 6.3 casos por 100,000 personas entre 1975 y 1984.³ Durante el periodo entre 1965 a 1974, la incidencia en Rochester había sido de 3.6 casos por 100,000. En forma semejante, la prevalencia ha sufrido un aumento global en los Estados

Unidos, de un cálculo de 123,000 personas en 1976 a entre 250,000 y 350,000 enfermos en 1990.⁴ La expectativa de vida está disminuida en forma significativa en los varones, no así en las mujeres.³

Es evidente que los factores genéticos son muy importantes en la esclerosis múltiple. Los estudios realizados en europeos de raza blanca han demostrado una asociación significativa con los antígenos determinantes del HLA clase II HLA-Dw2 y HLA-DR2, sobre todo con los haplotipos DRw15, DQw6 y Dw2.⁵ Las moléculas de superficie codificadas por estos genes fijan antígenos extraños, y el complejo que se forma es entonces reconocido por el receptor de las células T (RCT). La susceptibilidad a la esclerosis múltiple también puede estar determinada por los genes del RCT. El RCT es una glucoproteína transmembrana con cadenas alfa y beta que contienen segmentos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J). Se piensa que en el humano existen alrededor de 60 a 80 segmentos genéticos V_{β} . Los estudios sobre la distribución de los haplotipos definidos por alelos detectados con sondas $V_{\beta}8$ y $V_{\beta}11$ mostraron diferencias significativas entre los pacientes con esclerosis múltiple y los individuos sanos, incluyendo a los que eran HLA-DR2 positivos.⁶

Los estudios de población basados en gemelos han demostrado que la concordancia para esclerosis múltiple entre gemelos monocigotos es de alrededor del 30 por ciento, comparada con una concordancia del dos al cinco por ciento entre los gemelos no dicigóticos.⁷ El hecho de que muchos gemelos monocigóticos no desarrollen esclerosis múltiple parece apoyar la idea de que los factores ambientales también influyen de alguna manera. Los familiares en primer grado de individuos con esclerosis múltiple tienen un riesgo de tres a cinco por ciento de desarrollar esclerosis múltiple, que es 30 a 50 veces mayor que el de la población general.⁸

PATOGENIA

Es probable que una infección viral, seguida de una respuesta autoinmune en un huesped con los haplotipos descritos antes inicie el proceso de esclerosis múltiple.⁹ Varios virus animales, como el visna en las ovejas, la cepa murina John Hopkins de hepatitis virus (JHM, por sus siglas en inglés, n. del t.) y el virus murino Theiler de encefalomiелitis (TMEV, por sus siglas en inglés, n. del t.), causan enfermedad desmielinizante. En estos casos puede existir un mecanismo tanto inmunológico como genético. Por ejemplo, la susceptibilidad al TMEV está controlada tanto por los genes HLA como por los del RCT.¹⁰ La desmielinización se presenta varios meses después de la infección viral inicial, y puede ser moderada usando tratamiento inmunosupresor.

Las evidencias del papel de los mecanismos inmunológicos provienen sobre todo de los

trabajos sobre encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), una enfermedad que puede inducirse en animales por medio de la inoculación con proteína básica de mielina. En la EAE, y quizá en la esclerosis múltiple, las células T activadas por antígeno penetran la barrera hematoencefálica, e inician una reacción inflamatoria caracterizada por aumento en la permeabilidad vascular y depósito de complemento en el músculo liso de los vasos.¹¹ La EAE puede evitarse en las ratas por medio del tratamiento previo con anticuerpos dirigidos contra receptores que medien la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular.¹² Una vez que se ha iniciado el proceso inflamatorio, células mononucleares y de la microglia de la circulación periférica, y astrocitos del cerebro elaboran diversas citocinas, de las cuales el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa) parece ser especialmente importante.^{13,14} Se ha demostrado que esta citocina, que es capaz de dañar los oligodendrocitos productores de mielina en el cultivo tisular,¹⁵ está elevada en el LCR de los pacientes con esclerosis múltiple progresiva, pero no en los que tienen una enfermedad estable.¹⁶ Tanto en la EAE como en la esclerosis múltiple, se encuentran poblaciones restringidas de células T en las lesiones desmielinizantes.¹⁷ Algunas de estas clonas de células T pueden sufrir expansión después de reaccionar con proteínas de choque térmico, que existen en condiciones normales en el cerebro pero que están aumentadas en cantidad en las placas de esclerosis.¹⁸

Varias proteínas virales tienen homología con la proteína básica de mielina (PBM), la más interesante es la homología en la secuencia de seis aminoácidos que se encuentran en el péptido encefalitogénico de la PBM y en la polimerasa del virus de la hepatitis B (PVHB).¹⁹ La inoculación de PVHB a animales produce anticuerpos contra PBM, sensibiliza a los mononucleares contra PBM y causa EAE. Aunque estos resultados no implican necesariamente que el virus de la hepatitis B sea el causal de la esclerosis múltiple, sí sugieren que una infección viral puede iniciar una enfermedad autoinmune del SNC a través del fenómeno de mimetismo molecular, que consiste en la similitud de sitios antigénicos entre el huésped y componentes virales.

La reacción en cadena de polimerasa (RCP) es un método sensible para detectar secuencias virales en los tejidos cerebrales. La aplicación de este método no ha logrado demostrar secuencias genómicas de los virus neurotrópicos del sarampión, la parotiditis, la rubeola y los virus JC.^{20,21} Algunos investigadores han reportado el hallazgo de anticuerpos contra virus linfotrópicos de células T humanas tipo I (HTLV-I) en el suero de pacientes con esclerosis múltiple, así como secuencias virales de HTLV-I en las células mononucleares circulantes.²² Sin embargo, otros autores no han logrado reproducir estos hallazgos.²³ Es probable que la infección por HTLV-I cause paraparesia tropical espástica (PTE), trastorno que se observa en residentes del Caribe, América del Sur, Japón, zonas de Africa y de las Islas Seychelles, así como en inmigrantes de estas regiones.²⁴ En ocasiones la PTE se diagnostica en los Estados Unidos y Europa en individuos sin factores

de riesgo geográficos.²⁵ La esclerosis múltiple difiere clínicamente de la PTE por varias características. La esclerosis múltiple tiene una evolución de recaídas y remisiones, afección de los nervios craneales y alteraciones diseminadas detectadas por resonancia magnética (RM). La PTE se caracteriza por afección de nervios periféricos y de músculo, prueba serológica positiva para sífilis y alveolitis linfocítica.²⁶ Aunque alrededor del 6.8 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple han tenido anticuerpos contra HTLV-I en sangre, este número no es muy diferente del porcentaje de individuos control que también tiene pruebas positivas para estos anticuerpos.²⁶

Las inmunoglobulinas denominadas inmunoglobulinas oligoclonales del LCR (ver adelante), que son producidas dentro del sistema nervioso central de los pacientes con EM, reconocen diferentes virus; sin embargo, ninguno ha sido identificado como el agente causal de la EM. Estos llamados anticuerpos sin significado pueden ser resultado de alteraciones en la regulación del sistema inmunológico, que pueden estar determinadas en forma genética.

Mecanismo de producción de los síntomas

La alteración patológica principal en la EM es la desmielinización, el axón no se lesiona. En las fibras nerviosas mielinizadas normales los impulsos eléctricos se conducen por saltos, de un nodo de Ranvier al siguiente a través de la activación de canales de Na^+ que se acumulan en la región nodal. Cuando los segmentos internodales se desmielinizan la corriente se desvía y se enlentece la excitación de los nodos sucesivos. Sin embargo, pueden no desarrollarse síntomas sino hasta que la conducción falla por completo. Factores que pueden contribuir a la falla total de la conducción incluyen desmielinización de varios segmentos contiguos, cambios en la composición de líquido extracelular causado por edema, factores circulantes que bloquean la transmisión sináptica, o cambios en la temperatura.

Existe evidencia de que ocurre cierto grado de remielinización en la esclerosis múltiple, sobre todo en las etapas tempranas de la enfermedad.²⁷ En ratones con desmielinización inducida por TMEV, el tratamiento con inmunosupresores o con anticuerpos monoclonales dirigidos contra células T CD4^+ o CD8^+ causa mayor remielinización. No se sabe si este tratamiento promueve la remielinización en la esclerosis múltiple.²⁸ Es probable que la remisión de los síntomas después de un ataque agudo se facilite por cambios moleculares en la membrana del axón. Por ejemplo, en la desmielinización crónica experimental, la densidad de los canales de Na^+ aumenta en las regiones internodales de los axones, restableciendo la conducción eléctrica de los impulsos nerviosos.²⁹ También se ha encontrado aumento en la densidad de los canales de Na^+ en axones que atraviesan placas de esclerosis múltiple.³⁰

CARACTERISTICAS CLINICAS

La esclerosis múltiple es una enfermedad de adultos jóvenes. Es raro que los síntomas inicien antes de los 15 años de edad o después de los 40. En un análisis de más de 2,000 pacientes estudiados en Vancouver, el inicio de los síntomas ocurrió a los 60 años de edad o más en sólo 0.6 por ciento de los enfermos.³¹ Los síntomas iniciales pueden ocurrir solos o en combinación, y tienen frecuencia variable [ver *tabla 1*]. Lo más típico es que se presenten en un periodo de varios días, permanezcan constantes algunas semanas y después remitan. Los síntomas motores se describen como torpeza en los movimientos, rigidez, lentitud y debilidad. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias, más que hipoestesias. Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, empañada o nublada o pérdida de la visión central en un ojo, casi siempre acompañada de dolor en el globo ocular. La paresia facial incompleta y que desaparece con rapidez puede ser un signo de desmielinización pontina.

Tabla 1 Síntomas tempranos de la esclerosis múltiple

<i>Tipo de afección</i>	<i>Síntomas referidos por el paciente</i>	<i>Frecuencia entre los casos diagnosticados* (%)</i>
Motora	Sensación de pesantez, debilidad, marcha arrastrando los pies, espasticidad, tendencia a dejar caer objetos, torpeza	42
Sensitiva	Hormigueo, sensación de "espinas y agujas", adormecimiento, sensación de muerte, opresión en banda, sensación de descargas eléctricas	18
Visual	Visión borrosa, nebulosa o empañada, dolor en el globo ocular, ceguera, diplopia	34
Vestibular	Mareos, vértigo, sensación de embriaguez, náusea, vómito	7
Genitourinaria	Incontinencia, pérdida de la sensibilidad vesical, pérdida de la función sexual	4

* Síntomas que ocurren solos o en combinación.

Las alteraciones psiquiátricas y cognoscitivas son frecuentes en la esclerosis múltiple.

Hasta el 50 por ciento de los pacientes sufren depresión importante en algún momento durante la enfermedad, que responde a tratamiento farmacológico. Las deficiencias de memoria y atención tienen una frecuencia semejante, y suelen ser paralelas a la progresión de la incapacidad física o de las lesiones que se observan en la RM.³²

La mayoría de los signos neurológicos son inespecíficos, pero ciertos datos son sugestivos de esclerosis múltiple:

1. Neuritis óptica.³³ Los signos tempranos incluyen disminución de la agudeza visual, escotoma central o paracentral, hiperemia y edema de la papila y trastornos en el reflujo fotomotor de la pupila. Posteriormente se desarrolla palidez de la mitad temporal de la papila como resultado de desmielinización de la rama papilomacular.
2. Oftalmoplejía internuclear.³⁴ La desmielinización del fascículo longitudinal medio (la vía del tallo cerebral que coordina los movimientos oculares) ocasiona parálisis del músculo recto medio en la visión conjugada lateral pero no en la convergencia. Se observa nistagmus a la abducción del ojo.
3. Signo de Lhermitte. La flexión del cuello produce una sensación eléctrica que corre hacia abajo por la espalda hasta las piernas; este signo sugiere enfermedad intramedular de la médula espinal cervical.

Los pacientes comúnmente olvidan los síntomas triviales y el médico debe buscarlos repetidamente en la historia clínica, en un intento por encontrar evidencia de episodios previos. Los síntomas frecuentemente recurren en el mismo sitio, con mayor intensidad en cada ocasión.

El curso de la enfermedad es notablemente variable; en promedio, los enfermos siguen presentando exacerbaciones a intervalos impredecibles durante un periodo de años. Persisten síntomas y signos residuales durante la remisión, causando un estado relativo de incapacidad severa con disminución de la visión, incoordinación, debilidad espástica e incontinencia urinaria. En algunos pacientes la enfermedad puede ser benigna, consistiendo en uno o dos episodios de desmielinización leve seguidos de una remisión permanente. Cuando la instalación ocurre después de los 35 años, frecuentemente se observa un curso lento y progresivo; los síntomas de mielopatía crónica son los más característicos. La confusión con otras lesiones focales medulares, como la espondilosis cervical, es frecuente.

DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de certeza de la esclerosis múltiple depende de la demostración de lesiones

diseminadas, tanto en espacio como en tiempo, en la sustancia blanca. Pueden encontrarse evidencias de alteración inmunológica al estudiar el LCR. La detección de varios niveles de afección del sistema nervioso puede facilitarse por medio de estudios electrofisiológicos visuales, auditivos o de la velocidad de conducción de las vías somatosensoriales, así como por medio de RM.³⁵

Estudios de LCR

Un aumento específico en la concentración de las IgG en el LCR se encuentra en el 80 a 90 por ciento de los casos con esclerosis múltiple confirmada. Es común definir este incremento como la elevación de la relación IgG-albúmina en el LCR arriba del valor normal de 0.14. Además, la etiología en agarosa muestra la presencia de bandas oligoclonales en la región de la IgG en el LCR (pero no en el suero) en aproximadamente 90 por ciento de los individuos con esclerosis múltiple; la IgG elevada se produce en el sistema nervioso central.³⁶ Sin embargo, ni la elevación de la IgG ni de las bandas oligoclonales son específicas de esclerosis múltiple. La proteína básica de mielina puede ser detectada en el LCR de los enfermos que se encuentran con una exacerbación del padecimiento.

Estudios de potenciales evocados

Las técnicas de neurofisiología clínica permiten la evaluación no invasiva de la conducción de las fibras nerviosas en las vías visuales, auditivas y somatosensoriales. Los resultados de las pruebas pueden indicar la presencia de múltiples lesiones, aun cuando los hallazgos clínicos estén limitados a un solo nivel de afección, como puede observarse en la mielopatía progresiva de los individuos de mayor edad. En una serie grande, el 94 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple establecida y el 67 por ciento de los enfermos con sospecha de enfermedad, mostraron una respuesta anormal en los potenciales evocados en al menos una de estas tres vías.³⁸

Imágenes de resonancia magnética

Numerosos estudios han demostrado, durante los últimos 10 años, la utilidad de la RM para detectar lesiones que corresponden a placas en el sistema nervioso demostradas por patología.³⁹ Los estudios seriados de RM con gadolinio para medir la ruptura de la barrera hematoencefálica muestran que con frecuencia se desarrollan lesiones resaltadas por el gadolinio sin evidencia clínica asociada de exacerbación. Estas lesiones alcanzan su tamaño máximo en alrededor de un mes y después se encogen, dejando una placa residual que ya no es resaltada por el gadolinio.^{40,41} Estas lesiones asintomáticas son frecuentes (varias por mes), lo que permite emplear a la RM para vigilar el tratamiento de la esclerosis múltiple y acortar o afinar los estudios clínicos con nuevos agentes

terapéuticos.⁴²

TRATAMIENTO

La mayoría de los enfoques terapéuticos se enfocan hacia la inmunosupresión, pero el éxito suele ser escaso. Es probable que el tratamiento mejore gracias a los adelantos en la genética molecular de las enfermedades desmielinizantes.

Tratamiento inmunológico inespecífico

Esteroides Los esteroides se han empleado en forma muy amplia para tratar la esclerosis múltiple desde que un estudio multicéntrico controlado con placebo demostró en 1970 que la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) administrada por vía intramuscular causaba beneficios discretos. Numerosos estudios pequeños sobre uso de esteroides (v.gr., prednisona oral, metilprednisolona intravenosa y ACTH intramuscular) han sido incapaces de demostrar beneficios constantes a largo plazo.⁴³ La neuritis óptica puede ser la primera manifestación de esclerosis múltiple, o puede ocurrir durante la evolución de la enfermedad. Debido a que esta complicación se exacerba por el tratamiento con prednisona, es poco aconsejable administrar prednisona durante las recaídas de la esclerosis múltiple.⁴⁴

Azatioprina Los análisis meta de todos los estudios aleatorios y controlados de azatioprina demuestran una ligera reducción en los porcentajes de progresión en la incapacidad y recaídas en los pacientes tratados con azatioprina.⁴⁵ Debido a que el tratamiento con azatioprina puede aumentar el riesgo de cáncer y ya que sus beneficios son pequeños, debe tenerse gran precaución al prescribir este medicamento.

Ciclosporina En un estudio de gran tamaño, aleatorio, doble ciego y controlado, en el que se trató a 273 pacientes con esclerosis crónica progresiva con ciclosporina, se observó una muy ligera reducción en la velocidad de progresión de la enfermedad.⁴⁶ Con frecuencia se encontró nefrotoxicidad e hipertensión.

Ciclofosfamida La publicación inicial en 1983 respecto a que la ACTH intravenosa y la ciclofosfamida tenían efectos benéficos al disminuir la progresión de la esclerosis múltiple estimuló el uso diseminado de este esquema terapéutico.⁴⁷ Sin embargo, estudios controlados subsecuentes sobre la eficacia de la ciclofosfamida no han dado resultados alentadores.^{43,48} Además, este medicamento se asocia con una gran toxicidad.

Plasmaféresis Según un estudio multicéntrico, controlado y extenso, el intercambio de plasma, con administración concomitante de esteroides y ciclofosfamida, no produce un beneficio importante en los pacientes con esclerosis múltiple.⁴⁹

Inmunoglobulina La inmunoglobulina intravenosa parece tener alguna utilidad en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central de probable origen autoinmune, como la miastenia gravis y el síndrome de Guillain-Barré. Un estudio pequeño controlado sobre la administración de inmunoglobulina intravenosa en 10 pacientes con esclerosis múltiple que habían tenido una evolución con exacerbaciones y remisiones, demostró una disminución de tres veces en la velocidad de progresión y ligera reducción de la incapacidad. El esquema consistió en inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.4 g/kg/día durante cinco días consecutivos, seguida de la misma dosis como refuerzo cada dos meses durante un año.⁵⁰

Tratamiento inmunológico específico

Copolímero 1 El copolímero es un polipéptido semejante a la proteína básica de mielina, y que se ha usado con éxito para suprimir la encefalomiелitis alérgica experimental. Este agente se ha administrado en estudios aleatorios y controlados a pacientes tanto con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas como a enfermos con la forma progresiva crónica de la enfermedad.^{51,52} Los pacientes con remisiones y recaídas presentaron una reducción de siete veces en la frecuencia de recaídas durante el periodo de estudio de dos años, pero el agente no logró disminuir en forma significativa la velocidad de progresión de la enfermedad en ninguno de los dos grupos de pacientes.

Tratamiento anti-CD4 Las moléculas CD4 se combinan con los antígenos clase II del CPH para favorecer la proliferación de células T, y los anticuerpos contra CD4 evitan e incluso revierten la EAE. Los primeros estudios sobre anticuerpos murinos anti-CD4 en pacientes con esclerosis múltiple mostraron evidencias de que estos agentes producen inmunosupresión, pero los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-murinos. Para disminuir esta respuesta se están realizando estudios que emplean anticuerpos contra CD4 quiméricos murinos-humanos.⁵³

Otros tratamientos

Oxígeno hiperbárico Después de una publicación en 1983 de que algunos pacientes con esclerosis múltiple habían mostrado mejoría duradera después de 20 exposiciones a oxígeno hiperbárico a 2 atmósferas absolutas, muchos clínicos comenzaron a ofrecer este tipo de tratamiento. Sin embargo, un estudio nacional que incluyó a 312 pacientes no logró demostrar beneficio con el oxígeno hiperbárico.⁵⁴

4-Aminopiridina La 4-aminopiridina bloquea los canales de K^+ , evitando así la despolarización sostenida de los axones desnudos de mielina.²⁹ Algunos estudios pequeños han demostrado que este agente es útil en algunos pacientes. En un estudio

doble ciego, controlado con placebo y cruzado, alrededor del 14 por ciento de los 70 pacientes tratados con 4-aminopiridina mostraron reducción objetiva en la incapacidad, y alrededor de 26 por ciento reportaron mejoría subjetiva en las actividades de la vida diaria.⁵⁵

Enfoques terapéuticos futuros

El bajo porcentaje de éxito alcanzado con los agentes terapéuticos actuales enfatiza la necesidad de nuevas estrategias dirigidas a sitios blanco del sistema inmunológico más específicos. Estas estrategias incluyen la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos a clases restringidas de células T que se encuentran en las placas de esclerosis múltiple, administración de péptidos no patogénicos de la proteína básica de mielina que compitan con los péptidos patogénicos por los sitios de unión en los antígenos clase II del CPH, y la inmunización contra los fragmentos peptídicos del RCT.^{17,53}

Medidas inespecíficas

Se han recomendado varias medidas inespecíficas, incluyendo evitar la fatiga excesiva, el estrés emocional y los cambios importantes de temperatura. No se aconsejan los procedimientos quirúrgicos que sean estrictamente electivos. El embarazo no parece asociarse a un riesgo especial, pero es necesario considerar las dificultades para criar a los hijos. Además, suele aumentar la frecuencia de las exacerbaciones durante los primeros meses posparto.⁵⁶ En ocasiones deben usarse fármacos para controlar la espasticidad o los espasmos musculares dolorosos, incluyendo diazepam, dantrolene y baclofén (el primero de los tres parece ser el más útil). Las disestesias dolorosas, las convulsiones tónicas y los ataques de disartria y ataxia paroxística deben tratarse con carbamacepina, 200 mg por vía oral tres veces al día. Se ha notificado que el temblor de intención se alivia con la administración de isoniacida, 800 a 1,200 mg/día por vía oral en dosis divididas.⁵⁷ Debe vigilarse la función hepática de los pacientes que reciben isoniacida, administrando piridoxina, en dosis de 100 mg/día por vía oral, para prevenir la neuropatía.

Un aspecto muy importante del tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple es la evaluación y cuidado de la disfunción vesical.⁵⁸

Otras enfermedades desmielinizantes

NEURITIS OPTICA

La neuritis óptica puede ocurrir en ausencia de otros signos de afección neurológica, y consiste en una enfermedad desmielinizante aguda que afecta uno o ambos nervios

ópticos. Un estudio multicéntrico extenso sobre neuritis óptica encontró que el 77 por ciento de los pacientes afectados eran mujeres y que la edad promedio de inicio fue de 31.8 años.⁵⁹ En este padecimiento ocurre deterioro o pérdida de la visión en un periodo de varias horas a días, que se acompaña de dolor en el globo ocular que se intensifica con los movimientos del ojo. Puede encontrarse gran variedad de alteraciones del campo visual, incluyendo escotomas, defectos altitudinales, cuadrantopsia y hemianopsia. La visión para el color, que se evalúa con facilidad con las placas de color de Ishihara, casi siempre se altera. En la tercera parte de los casos existe edema del disco óptico.

La RM de los nervios ópticos antes y después de la inyección de gadolinio revela escape temprano del medio de contraste, indicativo de una reacción inflamatoria aguda. Esta reacción inflamatoria se observa cuando se deteriora la agudeza visual y los potenciales evocados, tiende a desaparecer al mejorar las alteraciones visuales y electrofisiológicas.⁶⁰

Se han usado esteroides y corticotropina durante muchos años con el objeto principal de disminuir la duración de los episodios y el deterioro visual residual. Hasta hace poco se realizó un estudio aleatorio y controlado del uso de esteroides.⁶¹ Este estudio multicéntrico incluyó a 457 pacientes que recibieron placebo durante 14 días, prednisona durante 14 días (1 mg/kg/día, por vía oral) o metilprednisolona durante tres días (1g/día I.V.) seguida de prednisona por 11 días (1 mg/kg/día por vía oral). Comparando con el placebo, el esquema combinado de metilprednisolona-prednisona causó una recuperación más rápida, pero poca mejoría a largo plazo en la función visual. El esquema de prednisona no fue más eficaz que el placebo, y se asoció con un aumento del doble en el riesgo de nuevos episodios de neuritis óptica durante los seis a 24 meses de seguimiento. Por el momento no se aconseja emplear prednisona como tratamiento aislado en la neuritis óptica.

En el 13 a 85 por ciento de los pacientes con neuritis óptica se desarrolla esclerosis múltiple subsecuente, y esta variación en los porcentajes parece depender, entre otros factores, de la duración en el periodo de seguimiento.⁶² Algunos investigadores consideran que la neuritis óptica es una forma frustrada de esclerosis múltiple, y se han descrito estas formas benignas de la enfermedad.^{1,63}

MIELITIS TRANSVERSA

La mielitis transversa es un síndrome que en ocasiones se desarrolla después de una infección viral, pero con más frecuencia no tiene una causa identificable. Los síntomas se desarrollan rápido, con frecuencia en un periodo de horas, y consisten en parálisis ascendente de las extremidades inferiores, parálisis vesical y disminución o ausencia de la sensibilidad por debajo de la región cervical o torácica. Se encuentran reflejos hiperactivos y signo de Babinsky. El LCR puede ser claro o contener hasta 500

linfocitos/mm³. La mielografía permite excluir la presencia de compresión de la médula espinal. Cuando las alteraciones medulares son precedidas o seguidas de neuritis óptica bilateral, el trastorno se denomina enfermedad de Devic o neuromielitis óptica. Es probable que se presenten secuelas permanentes, y alrededor del cinco por ciento de los pacientes pueden desarrollar esclerosis múltiple subsecuente. En raras ocasiones los pacientes sufren episodios repetidos sin evidencia de esclerosis múltiple.⁶⁶ Algunos de estos individuos tienen trastornos autoinmunes, como lupus eritematoso generalizado o miastenia gravis.⁶⁷

ENCEFALOMIELITIS POSINFECCIOSA DISEMINADA

La encefalomiелitis postinfecciosa diseminada es una enfermedad aguda y rara, caracterizada por cefalea, estupor, convulsiones y signos neurológicos focales que ocurren en relación con un exantema, más frecuentemente con sarampión o después de la vacunación contra la viruela (encefalomiелitis posvacunación).

LEUCOENCEFALOPATIA MUTIFOCAL PROGRESIVA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es un trastorno poco común que resulta de la infección oportunista de la oligodendroglia por una cepa del papovavirus humano, el virus JC. En un análisis de 230 casos de LMP demostrados por autopsia, se encontró que el trastorno ocurrió relacionado con los siguientes padecimientos: trastornos linfoproliferativos (62 por ciento), mieloproliferativos (6.5 por ciento), deficiencia inmune crónica, incluyendo el SIDA (16 por ciento), enfermedades granulomatosas crónicas, incluyendo tuberculosis y sarcoidosis (7.4 por ciento), neoplasias malignas (2.2 por ciento) y sin enfermedad primaria demostrable (5.6 por ciento).⁶⁸

La mortalidad anual por LMP permaneció estable durante los años 70 y principios de los 80, y fue aproximadamente la misma (1.4 por 10 millones de personas) para ambos sexos. La mortalidad comenzó a aumentar en 1984, coincidiendo con la epidemia de SIDA, y para 1987 era de alrededor de 10.2 por 10 millones de personas en los varones. Los varones con SIDA y más de 50 años o que adquirieron el virus de inmunodeficiencia humana por transfusiones sanguíneas, tienen un riesgo de alrededor de uno por ciento de desarrollar LMP demostrada por patología.⁶⁹ Si se incluyen los casos diagnosticados por los datos clínicos el riesgo puede ser hasta del doble.⁷⁰

Las características patológicas claves de la enfermedad son lesiones desmielinizantes multifocales, a menudo observadas como áreas radiolúcidas que no captan el medio de contraste en la TC, y células de oligodendroglia agrandadas, con inclusiones nucleares que contienen partículas de papovavirus. Los pacientes presentan alteraciones cognoscitivas o

de conducta, defectos de los cambios visuales y hemiparesia; estos síntomas empeoran en forma progresiva y la muerte ocurre a los nueve meses de evolución en el 80 por ciento de los casos.⁶⁸

El diagnóstico de certeza de LMP solo puede hacerse por biopsia de cerebro que demuestre papovavirus, que se detectan por inmunofluorescencia indirecta o por amplificación de RCP del ADN viral JC.⁷¹ Se ha encontrado el ADN viral JC en linfocitos periféricos de pacientes con LMP demostrada por patología. Por medio de la tecnología de RCP, se detectó el genoma viral en 17 de 19 pacientes con LMP, en 10 de 26 enfermos con VIH positivo pero sin LMP, y en ninguno de 30 pacientes con enfermedad de Parkinson.⁷² Estos hallazgos sugieren que los linfocitos infectados pueden ser agentes de diseminación hematógena del virus JC hacia el cerebro, e indican la posibilidad de la detección de la infección activa por virus JC en etapas subclínicas, en un momento en que el tratamiento antiviral puede ser más útil que en los casos de LMP establecida.

ADRENOLEUCODISTROFIA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

La adrenoleucodistrofia (ALD) es un trastorno poco frecuente del metabolismo de lípidos con datos de insuficiencia suprarrenal y desmielinización progresiva del cerebro o de la médula. Existen tres formas del padecimiento: la ALD de la infancia ligada al X, con inicio habitual entre los cinco y 10 años de edad; la adrenomieloneuropatía (AMN) ligada al X, con inicio al comenzar la edad adulta, y la ALD neonatal autosómica recesiva.

Cada forma de ALD se caracteriza por acúmulo de cadenas de ácidos grasos muy largas (CAGML) ($>C_{22}$) en las moléculas lípidas de los tejidos y el plasma, debido a una falla en la beta-oxidación. El defecto metabólico parece deberse a una deficiencia peroxisomal de ligasa de acil coenzima A (acil-CoA), la enzima responsable de la activación de los ácidos grasos a acil-CoA como paso inicial del proceso de beta-oxidación.⁷³

En un estudio que incluyó a 303 pacientes,⁷⁴ el 50 por ciento tenía ALD de la infancia con insuficiencia suprarrenal y síntomas neurológicos que consistían en trastornos progresivos de la marcha, pérdida de la visión y disartria. El 15 por ciento tenía AMN con insuficiencia suprarrenal y paraparesia espástica progresiva por desmielinización de la médula ósea. El siete por ciento presentó ALD neonatal, una forma rara del padecimiento que se caracteriza por crisis convulsivas, retraso mental, hepatomegalia y degeneración de la retina.

El estado heterocigoto puede estar determinado en más del 90 por ciento de los casos por el hallazgo de niveles elevados de CAGML en plasma o en cultivos de fibroblastos. También parece confiable el diagnóstico prenatal de la ALD por medio de amniocentesis.⁷⁴

La enfermedad de Addison puede ser la primera manifestación de la ALD, y en la AMN puede preceder al desarrollo de los síntomas neurológicos por muchos años. En una quinta parte de los pacientes la forma de presentación puede consistir solamente en síntomas psiquiátricos muy variables.⁷⁵ El encontrar concentraciones aumentadas de CAGML en el plasma o fibroblastos confirma el diagnóstico de ALD. La RM también puede ser útil para el diagnóstico de los pacientes con trastornos psiquiátricos, o en ocasiones de los pacientes presintomáticos.^{76,77} En algunos casos presintomáticos de ALD de inicio en el adulto pueden encontrarse alteraciones en la velocidad de conducción de los nervios periféricos, así como en los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales.⁷⁸

La detección temprana es importante si el tratamiento es eficaz para prevenir el daño neurológico. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden controlarse con remplazo esteroideo; sin embargo, no existe un tratamiento satisfactorio para el componente neurológico de la ALD. Los esfuerzos terapéuticos se han enfocado en dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico y gliceril trierucato, aceite de Lorenzo) en un intento por inhibir la síntesis de CAGML. Aunque este tratamiento normaliza la concentración plasmática de CAGML, no detiene la progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.⁷⁹

MIELINOLISIS PONTINA CENTRAL

La mielinolisis pontina central fue descrita por primera vez como una lesión pontina desmielinizante encontrada en pacientes con alcoholismo o desnutrición graves.⁸⁰ La mayoría de los enfermos en los que se desarrolla la lesión han tenido concentraciones bajas de sodio en suero, y el trastorno se ha descrito en pacientes por lo demás sanos y con hiponatremia posoperatoria o inducida por diuréticos. El padecimiento debe sospecharse cuando un paciente con hiponatremia desarrolla disfagia progresiva, cuadriparesia y mutismo, que quizá lleve a un estado de aislamiento. La RM puede demostrar la lesión pontina central, así como focos de desmielinización en los ganglios basales, la sustancia blanca periventricular y el cerebelo.⁸¹ La lesión pontina puede no ser evidente durante la primera semana de la enfermedad.

Existen muchas evidencias que apoyan la hipótesis de que la corrección demasiado rápida de la hiponatremia crónica causa desmielinización por un mecanismo osmótico.⁸²⁻⁸⁴ También se han implicado como causas de esta desmielinización la corrección exagerada de la hiponatremia y los episodios hipóxicos y anóxicos que ocurren durante la fase hiponatrémica.^{85,86} El tratamiento de la hiponatremia se analiza en otro capítulo.

Bibliografia

- 1. Gilbert JJ, Sadler M: Unsuspected multiple sclerosis. Arch Neurol 40:533, 1983**
- 2. Kurtzke JF: Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. Neurology (NY) 30:61, 1980**
- 3. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, et al: A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. Neurology 40:780, 1990**
- 4. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al: Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. Ann Neurol 31:333, 1992**
- 5. Olerup O, Hillert J: HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. Tissue Antigens 38:1, 1991**
- 6. Beall SS, Concannon P, Charmley P, et al: The germline repertoire of T cell receptor α -chain genes in patients with chronic progressive multiple sclerosis. J Neuroimmunol 21:59, 1989**
- 7. McFarland HF: Twin studies and multiple sclerosis (editorial). Ann Neurol 32:722, 1992**
- 8. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH: Multiple sclerosis: updated risks for relatives. Am J Med Genet 29:533, 1988**
- 9. Zweiman B, Levinson AI: Immunologic aspects of neurological and neuromuscular diseases. JAMA 268:2918, 1992**
- 10. Melvold RW, Jokinen DM, Knobler RL, et al: Variations in genetic control of susceptibility to Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-induced demyelinating disease: I. Differences between susceptible SJL/J and resistant BALB/C strains map near the T cell α -chain constant gene on chromosome 6. J Immunol 138:1429, 1987**

- 11.** Gay D, Esiri M: Blood-brain barrier damage in acute multiple sclerosis plaques: an immunocytological study. *Brain* 114:557, 1991
- 12.** Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against (4/1 integrin. *Nature* 356:63, 1992
- 13.** Chung IY, Benveniste EN: Tumor necrosis factor- α production by astrocytes: induction by lipopolysaccharide, IFN- γ , and IL-1 β . *J Immunol* 144:2999, 1990
- 14.** Dhib-Jalbut S, McFarlin DE: Immunology of multiple sclerosis. *Ann Allergy* 64:433, 1990
- 15.** Selmaj KW, Raine CS: Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 23:339, 1988
- 16.** Sharief MK, Hentges R: Association between tumor necrosis factor- α and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 325:467, 1991
- 17.** Steinman L: The development of rational strategies for selective immunotherapy against autoimmune demyelinating disease. *Adv Immunol* 49:357, 1991
- 18.** Wucherpfennig KW, Newcombe J, Li H, et al: α -T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4588, 1992
- 19.** Fujinami RS, Oldstone MBA: Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 230:1043, 1985
- 20.** Godec MS, Asher DM, Murray RS, et al: Absence of measles, mumps, and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:401, 1992

- 21.** Buckle GJ, Godec MS, Rubi JU, et al: Lack of JC viral genomic sequences in multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:829, 1992
- 22.** Reddy EP, Sandberg-Wollheim M, Mettus RV, et al: Amplification, and molecular cloning of HTLV-I sequences from DNA of multiple sclerosis patients. *Science* 243:529, 1989
- 23.** Richardson JH, Wucherpfennig KW, Endo N, et al: PCR analysis of DNA from multiple sclerosis patients for the presence of HTLV-I. *Science* 246:821, 1989
- 24.** Rudge P, Aù A, Cruickshank JK: Multiple sclerosis, tropical spastic paraparesis and HTL V-I infection in Afro-Caribbean patients in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:689, 1991
- 25.** Gout O, Gessain A, Bolgert F, et al: Chronic myelopathies associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. *Arch Neurol* 46:255, 1989
- 26.** Poser CM, Roman GC, Vemant J-C: Multiple sclerosis or HTLV-I myelitis? *Neurology* 40:1020, 1990
- 27.** Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, et al: Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 33:137, 1993
- 28.** Rodriguez M, Lindsley MD: Immunosuppression promotes CNS remyelination in chronic virus-induced demyelinating disease. *Neurology* 42:348, 1992
- 29.** Waxman SG, Ritchie JM: Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann Neurol* 33:121, 1993
- 30.** Moll C, Mourre C, Lazdunski M, et al: Increase of sodium channels in demyelinated lesions of multiple sclerosis. *Brain Res* 556:311, 1991
- 31.** Hooge JP, Redekop WK: Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology* 42:1907, 1992

- 32. Ron MA, Feinstein A: Multiple sclerosis and the mind (editorial). J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:1, 1992**
- 33. McDonald WI, Barnes D: The ocular manifestations of multiple sclerosis: I. Abnormalities of the afferent visual system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:747, 1992**
- 34. Barnes D, McDonald WI: The ocular manifestations of multiple sclerosis: II. Abnormalities of eye movements. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:863, 1992**
- 35. Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI: Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 29:3, 1991**
- 36. Whitaker JN: Quantitation of the synthesis of immunoglobulin G within the central nervous system. Ann Neurol 17:11, 1985**
- 37. Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine (pts 1 and 2). N Engl J Med 306:1140,1205, 1982**
- 38. Green JB, Walcott MR: Evoked potentials in multiple sclerosis. Arch Neurol 39:696, 1982**
- 39. McDonald WI: Multiple sclerosis: diagnostic optimism. Br Med J 304:1259, 1992**
- 40. Willoughby EW, Grochowski E, Li DKB, et al: Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. Ann Neurol 25:43, 1989**
- 41. Harris JO, Frank JA, Patronas N, et al: Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. Ann Neurol 29:548, 1991**
- 42. Miller DH, Barkhof F, Berry I, et al: Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:683, 1991**

- 43.** Goodin DS: The use of immunosuppressive agents in the treatment of multiple sclerosis: a critical review. *Neurology* 41:980, 1991
- 44.** Beck RW, Optic Neuritis study Group: Corticosteroid treatment of optic neuritis: a need to change treatment practice!. *Neurology* 42:1133, 1992
- 45.** Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 338:1051, 1991
- 46.** Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. The Multiple Sclerosis study Group. *Ann Neurol* 27:591, 1990
- 47.** Hauser sL, Dawson DM, Lehigh JR, et al: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 308:173, 1983
- 48.** Likosky WH, Fireman B, Elmore R, et al: Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 54:1055, 1991
- 49.** Weiner HL, Dau PC, Khatri BO: Double-blind study of true vs. Sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39:1143, 1989
- 50.** Achiron A, Pras E, Gilad R, et al: Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:1233, 1992
- 51.** Bornstein MB, Miller A, slagle S, et al: A pilot trial of Cop 1 in exaterbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317:408, 1987
- 52.** Bornstein MB, Miller A, slagle S, et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 41:533, 1991

- 53.** Where to hit Ms (editorial): Lancet 337:765, 1991
- 54.** Kindwall EP, McQuillen MP, Khatri BO, et al: Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen: results of a national registry .Arch Neurol 48:195, 1991
- 55.** Van Diemen HAM, Polman CH, van Dongen TMMM, et al: The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. Ann Neurol 32:123, 1992
- 56.** Nelson LM, Franklin GM, Jones MC, Multiple sclerosis study Group: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. JAMA 259:3441, 1988
- 57.** Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, et al: Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. Neurology (NY) 35:1374, 1985
- 58.** Fowler CJ, van Kerrebroeck PEV, Nordenbo A, et al: Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55:986, 1992
- 59.** The clinical profile of optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis study Group. Arch Ophthalmol 109:1673, 1992
- 60.** Youl BD, Turano G, Miller DH, et al: The pathophysiology of acute optic neuritis: an association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. Brain 114:2437, 1991
- 61.** Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326:581, 1992
- 62.** Kurtzke JF: Optic neuritis or multiple sclerosis. Arch Neurol 42:704, 1985

- 63.** Ebers GC: Optic neuritis and multiple sclerosis. Arch Neurol 42:702, 1985
- 64.** Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. Ann Neurol 4:51,1978
- 65.** Ropper AH, Miett T, Chiappa KH: Absence of evoked potential abnormalities in acute transverse myelopathy. Neurology (NY) 32:80,1982
- 66.** Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS: Relapsing transverse myelitis. Neurology 41:703, 1991
- 67.** Lindsey JW, Albers GW, Steinman L: Recurrent transverse myelitis, myasthenia gravis, and autoantibodies. Ann Neurol 32:407, 1992
- 68.** Brooks BR, Walker DL: Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Clin 2:299, 1984
- 69.** Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, et al: Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. Neurology 41:1733, 1991
- 70.** Gillespie SM, Chang Y, Lemp G, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco, 1981-1989. Ann Neurol 30:597, 1991
- 71.** Henson J, Rosenblum M, Armstrong D, et al: Amplification of JC virus DNA from brain and cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 41:1967, 1991
- 72.** Tornatore C, Berger JR, Houff SA, et al: Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 31:454, 1992
- 73.** Lazo O, Contreras M, Hashmi M, et al: Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase deficiency in childhood adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. Proc Natl Acad Sci USA 85:7647,1988

- 74.** Moser HW, Moser AE, Singh I, et al: Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Ann Neurol* 16:628, 1984
- 75.** Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SF: Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. *Biol Psychiatry* 22:1375, 1987
- 76.** Panegyres PK, Goldswain P, Kakulas BA: Adult-onset adrenoleukodystrophy manifesting as dementia. *Am J Med* 87:481, 1989
- 77.** Aubourg P, Sellier N, Chaussain JL, et al: MRI detects cerebral involvement in neurologically asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy. *Neurology* 39:1619, 1989
- 78.** Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, et al: Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 42:85, 1992
- 79.** Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, et al: Dietary erucic acid therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 39:1415, 1989
- 80.** Adams RD, Victor M, Mantall EL: Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiat* 81:154, 1959
- 81.** Miller GM, Baker HL Jr, Okazaki H, et al: Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. *Radiology* 168:795, 1988
- 82.** Laurenço R, Karp BI: Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet* 1:1439, 1988
- 83.** Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986

- 84.** Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, et al: Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61, 1990
- 85.** Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med* 317:1190, 1987
- 86.** Tien R, Arief AI, Kucharczyk W, et al: Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med* 92:513, 1992

X ATAXIAS HEREDITARIAS

DR. S.H. SUBRAMONY

Las ataxias hereditarias son trastornos que causan desequilibrio progresivo como resultado de patología en el cerebelo y sus diversas vías de conexión. Las personas con ataxias hereditarias suelen tener también otros signos que indican disfunción en los ganglios basales, la neurona motora superior, los núcleos oculomotores y otros núcleos del tallo cerebral, las células del asta anterior y los ganglios de la raíz dorsal. En algunos casos ocurre también pérdida de la visión y deterioro cognitivo. El cuadro clínico general de muchas ataxias hereditarias es semejante, por lo que las clasificaciones que se basan en el fenotipo clínico no son óptimas. La edad de inicio del trastorno, el patrón de herencia y la combinación particular de los signos clínicos pueden ayudar a determinar el genotipo subyacente.

Durante la última década, los estudios de genética molecular han identificado mutaciones genéticas específicas en muchas ataxias hereditarias y localizado la causa de otras en loci cromosómicos específicos, lo que permite lo siguiente:

1. Clasificación de estos trastornos con base en sus genotipos (ver tabla 1 y 2).
2. Identificación del genotipo preciso en muchos pacientes.
3. Realización de estudios diagnósticos presintomáticos y prenatales.
4. Comprensión de parte de la variabilidad fenotípica relacionada a mutaciones en el mismo gen.
5. Especulación sobre los mecanismos de muerte neuronal selectiva. La sintomatología progresiva de estos padecimientos se relaciona con la pérdida de neuronas en muchas partes del sistema nervioso, incluyendo las células cerebelosas de Purkinje, así como neuronas de la protuberancia, olivas, sustancia negra, médula espinal y ganglios de las raíces dorsales.

Tabla 1 Ataxias autosómico recesivas

<i>Entidad</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Genética</i>	<i>Análisis de la mutación</i>
Ataxia de Friedreich (AF)	Ataxia, arreflexia, pérdida propioceptiva, respuestas plantares extensoras	Repetición intrónica GAA expandida en el gen X-25 en el cromosoma 9	Sí
Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E	Ataxia, arreflexia, pérdida propioceptiva	Mutación en la proteína de transferencia α-tocoferol en el cromosoma 8	No disponible con facilidad
Ataxia-telangiectasia	Ataxia, arreflexia, coreoatetosis, telangiectasias cutáneas	Mutación puntiforme en el gen <i>GAT</i> en el cromosoma 11	No disponible con facilidad
Ataxia cerebelosa de inicio temprano con reflejos tendinosos conservados	Recuerda a la AF pero con reflejos tendinosos conservados y mejor pronóstico	Heterogénea, pero puede tener la mutación AF	Requiere análisis de la mutación de AF
Ataxia con hipogonadismo	Inicio en las primeras 3 décadas, ataxia progresiva, signos clínicos y de laboratorio de insuficiencia gonadal	Desconocida	Ninguno
Diversas	Inicio del adulto, asociado con sordera y retraso mental, mioclonías (síndrome de Ramsay Hunt), hipogonadismo, retinopatía	Desconocida	Ninguno

Tabla 2 Ataxias autosómico dominantes

<i>Entidad</i>	<i>Genética</i>	<i>Prueba de ADN</i>
Ataxia espinocerebelosa tipo 1	Expansión CAG en el gen de la ataxina-1 en 6p, repeticiones normales 6-39, rango expandido 39-81	Sí
Ataxia espinocerebelosa tipo 2	Expansión CAG en el gen de la ataxina-2 en 12q, repeticiones normales 15-29, rango expandido 35-39	Sí
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	Expansión CAG en el gen <i>EMJ-1</i> en 14q, repeticiones normales 12-40, rango expandido 66-84	Sí
Ataxia espinocerebelosa tipo 4	Asociada a marcadores en el cromosoma 16q	No, estudios de asociación en familias grandes
Ataxia espinocerebelosa tipo 5	Asociada a marcadores en el cromosoma 11q	No, estudios de asociación en familias grandes
Ataxia espinocerebelosa tipo 6	Expansión CAG en el gen del canal de calcio en 19p, repeticiones normales 7-16, rango expandido 22-27	Sí
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	Asociada a marcadores en el cromosoma 3p	No, estudios de asociación en familias grandes
Atrofia dentadorrubral-palidolusiana	Expansión CAG en el gen de la <i>ADRPL</i> en el cromosoma 12p, repeticiones normales 7-34, rango expandido 54-75	Sí
Ataxias dominantes con loci no definido	Desconocida	No
Ataxias episódicas dominantes (AE-1 y AE-2)	Mutación puntiforme en el gen del canal K en 12p (AE-1). Mutaciones puntiformes en el gen del canal de calcio en 19p (AE-2)	No disponible con facilidad

Mecanismos de mutación y patrones de herencia

Las mutaciones patogénicas son alteraciones en la secuencia de nucleótidos de los genes que producen un fenotipo alterado (uno que manifiesta enfermedad). Los genes están compuestos de pares complementarios de nucleótidos que especifican la secuencia de aminoácidos que constituyen proteínas específicas. Las secuencias de nucleótidos que se transcriben a los correspondientes ARNm (ARNm) se denominan exones, las secuencias de nucleótidos que no se transcriben son los intrones. Dentro de los genes, las secuencias de tres nucleótidos (codones) especifican un aminoácido particular. Las mutaciones, incluyendo sustituciones de nucleótidos, deleciones, inserciones, y duplicación y expansión trinucleótida pueden afectar a los codones de muchas maneras.

MECANISMOS DE MUTACION

Mutaciones puntiformes En una mutación puntiforme un solo nucleótido dentro de un codón es sustituido por otro. El codón alterado puede especificar un aminoácido diferente, que puede ocasionar la creación de una proteína mutante (mutación con sentido equivocado). Un solo cambio en un nucleótido puede también producir un codón que no codifique ya para un aminoácido (v.gr., un codón de alto), causando terminación prematura de la síntesis proteica (mutación sin sentido).

Mutación de marco Una mutación de marco es causada por inserción o deleción de uno o más pares de nucleósidos en un gen. Esto desplaza el marco de lectura de todos los codones después del sitio de la mutación. La cadena polipéptida resultante puede estar compuesta de aminoácidos no codificados en el gen original y puede tener una longitud diferente.

Duplicación Una duplicación es una aberración cromosómica. Toda una secuencia de nucleótidos dentro de un segmento de un cromosoma se duplica en el genoma haploide. El genoma diploide tiene tres, en lugar de dos, copias de un segmento particular de material genético.

Expansión repetida de tres nucleótidos Muchos genes normales tienen secuencias repetidas del mismo nucleótido. En los trastornos de expansión repetida de tres nucleótidos, las personas afectadas tienen una expansión de los trinucleótidos repetidos más allá del rango normal.

PATRONES DE HERENCIA

Las enfermedades hereditarias se caracterizan por un amplio rango de edad de inicio, anticipación (i.e., la ocurrencia aparente de la enfermedad a una edad progresivamente más temprana en las generaciones sucesivas) en la edad de inicio y variabilidad del fenotipo del padecimiento dentro de la misma familia. Un patrón autosómico recesivo de herencia en una enfermedad determinada requiere que ambas copias de un gen para una proteína específica muten para producir el fenotipo de la enfermedad. La enfermedad no se manifestará en los padres que son heterocigotos para la mutación, pero aparecerá en los descendientes homocigotos. En la herencia autosómico dominante, una mutación en una copia del gen es suficiente para causar la enfermedad. Por lo tanto, las personas heterocigotas manifestarán la enfermedad y la transmitirán a parte de su descendencia. En la herencia recesiva ligada al X, el gen mutado se encuentra en el cromosoma X, las portadoras mujeres con una copia normal del gen en el otro cromosoma X no padecen la enfermedad, pero la transmiten a parte de su descendencia de sexo masculino. No ocurre transmisión de la enfermedad de hombre a hombre en los padecimientos ligados al X; sin embargo, los hombres pueden transmitir la enfermedad a sus nietos a través de sus hijas. Por último, las mutaciones genéticas en el ADN mitocondrial pueden causar alteración en la función de la cadena respiratoria, lo que puede producir la enfermedad. Debido a que todas las mitocondrias se heredan de la madre, los padecimientos secundarios a mutaciones en el ADN mitocondrial se transmiten exclusivamente a través de la madre, pero tanto los varones como las mujeres están afectados.

Por lo tanto, las mutaciones genéticas son de diversos tipos y magnitud, causan variabilidad intrafamiliar considerable en muchas enfermedades genéticas (por ejemplo, los trastornos de expansión de trinucleótidos) así como diferencias fenotípicas entre lo que parecen ser trastornos muy semejantes (por ejemplo, distrofias musculares de Duchenne y de Becker). En esta subsección se usan las ataxias hereditarias como un modelo para discutir algunos de estos mecanismos de mutación y para mostrar la forma como los enfoques moleculares han cambiado la evaluación de estas enfermedades [ver tablas 1 y 2]. Se han logrado progresos semejantes en algunas otras enfermedades neurogenéticas [ver tabla 3].

***Tabla 3* Algunos otros padecimientos neurológicos susceptibles de análisis directo de la mutación**

<i>Padecimiento</i>	<i>Gen o proteína</i>	<i>Prueba de ADN</i>
Enfermedad de Alzheimer	Proteína precursora de amiloide, presenilin (mutaciones puntiformes)	No siempre disponible
Neurofibromatosis tipo 2	Merlin/schwannomin (todo tipo de mutaciones)	No siempre disponible
Esclerosis tuberosa	Tuberina (deleciones)	No siempre disponible
Enfermedad de Huntington	Huntingtina (expansión CAG)	Sí
Síndrome del X frágil	FMRI (expansión CAG)	Sí
Enfermedad de Wilson	ATPasa transportadora de cobre	No siempre disponible
Esclerosis lateral amiotrófica familiar	Superóxido dismutasa (mutaciones puntiformes)	No siempre disponible
Atrofia muscular espinal ligada al X (síndrome de Kennedy)	Receptor de andrógenos (expansión CAG)	Sí
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1	PMP22 (duplicación)	Sí
Neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis de presión (NPPPP)	PMP22 (deleción)	Sí
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al X	Conexina 32	Sí
Distrofia de Duchenne, distrofia de Becker	Distrofina (deleciones, otros tipos)	Sí (para deleciones)
Distrofia miotónica	Proteína cinasa de miotonina (expansión CTG)	Sí
Paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercalémica	Canal de sodio del músculo esquelético (mutaciones puntiformes)	No siempre disponible
Miotonía congénita	Canal de cloro del músculo esquelético (mutaciones puntiformes)	No siempre disponible
Parálisis periódica hipocalémica	Receptor de dihidropiridina (mutaciones puntiformes)	No siempre disponible

Hipertermia maligna	Receptor de rianodina	No siempre disponible
Trastornos mitocondriales	Proteínas de la cadena respiratoria (deleciones/mutaciones puntiformes)	Sí

Estudio del paciente con ataxia progresiva

Los pacientes que presentan ataxia progresiva deben ser examinados en forma cuidadosa, y deberán registrarse los detalles del fenotipo. Se realizará una historia familiar detallada, construyendo un pedigree. En algunas familias será evidente el patrón de herencia, que puede ayudar a la selección de las pruebas genéticas adecuadas. En otras familias puede ser útil el examen directo de los familiares si la historia del paciente no es suficiente.

Deben excluirse las causas no hereditarias de ataxia progresiva, como la esclerosis múltiple, los eventos cerebrovasculares, la degeneración cerebelosa atáxica, las lesiones ocupativas y las lesiones menínges, en especial si la historia familiar no es convincente. Los estudios de imagen, en especial de resonancia magnética, son útiles a este respecto. En casos seleccionados, en especial en los trastornos infantiles de herencia recesiva, deben descartarse enfermedades susceptibles de tratamiento, lo que con frecuencia se logra con estudios de sangre simples [ver tabla 4]. Por último, es posible sugerir un genotipo diagnóstico con base en el fenotipo específico observado y usando los análisis de mutación actualmente disponibles, muchos de los cuales pueden obtenerse a través de laboratorios comerciales [ver tablas 1 y 2]. Es posible emitir un consejo genético más adecuado si se confirma el genotipo esperado. En algunos casos puede usarse un ensayo genético para estudiar a los familiares con riesgo.

Tabla 4 Claves clínicas y pruebas de laboratorio para las ataxias con tratamientos posibles

<i>Entidad</i>	<i>Características clínicas</i>	<i>Alteraciones de laboratorio</i>	<i>Tratamiento</i>
Abetalipoproteinemia	Arreflexia, retinitis pigmentosa, malabsorción	Acantocitos, apolipoproteína B ausente, deficiencia de vitamina E	Vitamina E, restringir ácidos grasos de cadena larga
Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E	Arreflexia	Vitamina E baja	Vitamina E
Xantomatosis cerebrotendinosa	Xantomas tendinosos, reflejos tendinosos profundos exaltados	Niveles elevados de colestanol	Acido quendesoxicólico
Enfermedad de Wilson	Enfermedad prominente de ganglios basales, anillos de Kayser-Fleischer	Cobre sérico y urinario, ceruloplasmina sérica	Penicilamina, sulfato de zinc, cobre bajo
Deficiencia parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa	Retraso mental, crisis convulsivas	Acido úrico alto	Alopurinol
Trastornos metabólicos de aminoácidos, ciclo de la urea y piruvato/lactato	Síntomas episódicos y otras deficiencias neurológicas	Aminoácidos en plasma, niveles de amoníaco, niveles de ácido láctico	Dieta apropiada
Ataxias episódicas dominantes	Síntomas episódicos y herencia dominante	Ninguna	Acetazolamida

Las terapias tanto sintomáticas como neuroprotectoras para la mayoría de las ataxias hereditarias son desalentadoras. En situaciones seleccionadas puede ser útil el tratamiento específico de problemas como espasticidad y síndromes extrapiramidales con agentes como el baclofen y agonistas de dopamina, respectivamente. Puede ocurrir mejoría marginal en la función motora con el uso de buspirona o amantadina. Los pacientes requieren también programas apropiados de rehabilitación.

Ataxias autosómico recesivas

Ataxia de Friedreich La ataxia de Friedreich (AF) es el tipo más común de ataxia de herencia recesiva. El inicio de los síntomas suele ocurrir en la primera o segunda década de la vida, pero puede retrasarse hasta la tercera o después. La enfermedad se caracteriza por ataxia progresiva de la marcha, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y pérdida de la sensación propioceptiva en las extremidades, todos signos de patología temprana importante en las células ganglionares de las raíces dorsales y sus proyecciones sensoriales periféricas.¹ Otros signos incluyen disartria, respuesta plantar extensora y alteraciones oculomotoras, incluyendo sacudidas en onda cuadrada. En la fase tardía ocurren atrofia muscular, debilidad y disfagia. En pocos pacientes se presentan temblor, pérdida de la visión y de la audición. Alrededor del 30 a 50 por ciento de los pacientes desarrolla cardiopatía sintomática. Ocurre diabetes en el 10 por ciento de los enfermos, y son frecuentes las deformidades esqueléticas, como las escoliosis.

La mutación en la AF consiste en una expansión de una repetición trinucleótida GAA intrónica en un gen denominado X-25, que se localiza en el cromosoma 9q.² Este gen codifica para una proteína de 210 aminoácidos denominada frataxina. En el sistema nervioso central, la mayor concentración de frataxina se encuentra en la médula. En las personas normales se encuentran entre el 7 y el 22 por ciento de las repeticiones GAA dentro del primer intrón. Los alelos agrandados portan 200 a 900 o más repeticiones. La mayoría de los pacientes con AF son homocigotos para esta expansión, el otro alelo porta una mutación puntiforme. La expansión es inestable durante la transmisión meiótica del gen de los padres a la descendencia. Las evidencias preliminares sugieren que las personas afectadas tienen niveles bajos de ARNm de frataxina. Por lo tanto, la expansión de la repetición intrónica puede causar pérdida del mensaje para la frataxina, lo que ocasiona la enfermedad.

Series recientes de pacientes estudiados después de la identificación de la mutación genética han demostrado que el fenotipo asociado con la expansión GAA es más variable de lo que antes se afirmó con base en los estudios clínicos. La edad de inicio puede ser muy posterior (los pacientes pueden estar iniciando los 50) y el fenotipo puede incluir ataxia asociada a conservación de los reflejos, en ocasiones intensos.³ Debido a estos datos, el análisis de mutación para la AF está indicado no solo en pacientes con AF clásica,

sino también en enfermos que presentan ataxias esporádicas y recesivas tan tarde como en la sexta década de la vida.

Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E La ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (ADVE) es un trastorno hereditario recesivo que recuerda a la AF, con inicio en la infancia de ataxia, arreflexia y pérdida de la sensación prospectiva. Los niveles de vitamina E son bajos y los suplementos pueden detener la progresión de la enfermedad. La mutación ocurre en el gen de la proteína de transferencia del α -tocoferol (PTT-a) en el cromosoma 8.⁴ La PTT-a participa en el procesamiento hepático del tocoferol y en su incorporación a las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). La absorción de vitamina E es normal.

En los pacientes que expresan un fenotipo severo la mutación consiste en una delección de marco de una sola base de pares que remplace los últimos 30 aminoácidos de la proteína con un péptido aberrante de 14 aminoácidos. Sin embargo, los pacientes que tuvieron inserciones o mutaciones puntiformes en el gen TPP-a expresaron un fenotipo menos severo. Por ejemplo, un paciente japonés presentó ataxia con inicio en la edad adulta y arreflexia.⁵ Por lo tanto, el tipo de mutación en el gen PTT-a determina el grado de deterioro funcional de la proteína e influye en el fenotipo final. Es adecuado obtener niveles de vitamina E en pacientes con cualquier tipo de ataxia esporádica, en especial si se disminuyen los reflejos tendinosos profundos. Ciertamente, debe excluirse la posibilidad de ADVA en todos los niños con sospecha de ataxia de Friedreich.

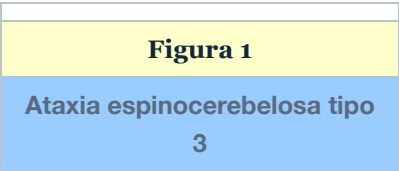
Ataxia-telangiectasia La ataxia telangiectasia típicamente se presenta pronto en la primera década de la vida como ataxia de la marcha. Los signos neurológicos que se desarrollan durante la primera década incluyen hipotonía, cierto grado de coreoatetosis, arreflexia y un trastorno oculomotor característico que se asocia con menor capacidad para generar sacadas, lo que obliga a empujar la cabeza para mover los ojos.⁶ Las telangiectasias típicas ocurren en niños de alrededor de cinco años de edad y pueden encontrarse en las conjuntivas, párpados y fosa cubital y poplítea. Estos niños tienen alto riesgo de neoplasias, en especial linfomas. La medición de una sensibilidad alterada a la radiación y los niveles elevados de α -fetoproteína en suero son útiles para confirmar el diagnóstico.

Las delecciones, y en ocasiones inserciones en el gen mutado de la ataxia telangiectasia (GAT) en el cromosoma 11q se asocian con la enfermedad,⁷ El producto proteico de este gen tiene semejanzas con las cinasas 3-fosfatidilinositol, que participan en la transducción de señales mitogénicas.

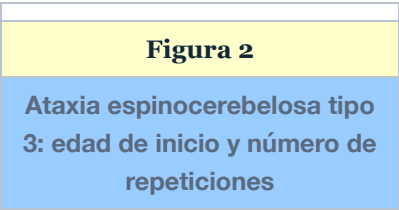
Ataxias autosómico dominantes

Las ataxias autosómico dominantes son genéticamente heterogéneas, pero comparten muchas manifestaciones clínicas [ver tabla 2]. Por lo tanto, puede ser difícil la identificación precisa del genotipo con base solo en las características clínicas. El diagnóstico clínico puede facilitarse examinando a varios miembros afectados de la familia para evaluar el grado de variabilidad dentro de la misma familia. La mayoría de las ataxias dominantes que se han definido por técnicas de genética molecular son etiquetadas como ataxia espinocerebelosa (AEC) seguido de un número para definir el locus genético específico afectado.

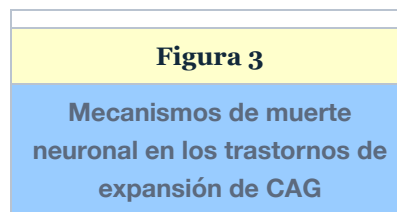
A la fecha, todas las mutaciones genéticas identificadas entre las ataxias dominantes (con excepción de las ataxias episódicas) han sido expansiones inestables de la secuencia de trinucleótidos CAG dentro de las regiones codificantes de los genes responsables [ver figura 1]. Estos padecimientos incluyen a la AEC1, la AEC2, la AEC3 (enfermedad de Machado-Joseph [EMJ]), la AEC6 y la atrofia dentadorrubral-palidolusiana (ADRPL) [ver tabla 2].



Estos trastornos comparten ciertas características. La edad de inicio típicamente correlaciona en forma inversa con el número de repeticiones CAG en el alelo expandido [ver figura 2]. Además, el grado de expansión correlaciona también, hasta cierto punto, con las tasas de progresión de la enfermedad y ciertas características fenotípicas. Por lo tanto, las expansiones más importantes pueden causar pérdida más rápida de la función neuronal, así como patología neuronal diseminada. Los alelos normales en estos trastornos son estables durante la transmisión intergeneracional. Los alelos expandidos con frecuencia son inestables, y es más probable que ocurra mayor expansión que contracción. La expansión de la repetición ocurre más con la herencia paterna que materna, y con frecuencia es de mayor magnitud con la herencia paterna. Esto explica parte de la anticipación en la edad de inicio observada.



La mayoría de los genes mutados se expresan en forma diseminada en los tejidos neurales y no neurales. En los tejidos de las personas afectadas pueden detectarse tanto el ARNm como la proteína correspondiente de los alelos normales y expandidos.^{8,9} La hipótesis de ganancia de la función sugiere que la degeneración neuronal en estos padecimientos puede ser resultado de alguna función tóxica novedosa del producto proteico del alelo expandido. Esta hipótesis ha sido apoyada usando modelos murinos transgénicos.^{10,11} El codón GAG especifica al aminoácido glutamina; por lo tanto, las proteínas mutantes tienen una tira poliglutamina más larga que la proteína nativa. Estas tiras de poliglutamina pueden ser importantes en las interacciones proteína-proteína o proteína-ácido nucleico [ver figura 3]. Las tiras de poliglutamina expandida en la proteína mutante pueden ocasionar interacciones aberrantes y pérdida neuronal. Datos recientes incluyen interacciones entre la proteína, una proteína cazadora asociada¹² y la gliceraldenido-3-fosfato deshidrogenasa,¹³ una enzima que participa en el metabolismo energético.



Ataxia espinocerebelosa tipo 1 La AEC1 ocurre en muchos grupos étnicos y es responsable del 10 al 15 por ciento de todas las ataxias con herencia autosómica dominante. Aunque la edad de inicio es variable, para la mayoría de los pacientes las dificultades de la marcha y el habla comienzan entre los 20 y los 40 años de edad. Los primeros signos neurológicos incluyen marcha atáxica, disartria, reflejos tendinosos profundos excitados y, en ocasiones, nistagmus.¹⁴ Los pacientes se vuelven no ambulatorios durante el curso de 10 años por aumento de la ataxia. Se desarrollan otros signos, incluyendo arreflexia en las extremidades inferiores, respuestas plantares extensoras, alteración de los movimientos extraoculares, disfagia y tos ineficaz. También pueden ocurrir defectos cognitivos menores. La neuropatología de la AEC1 incluye atrofia olivopontocerebelosa.

La mutación genética responsable de la enfermedad consiste en la expansión inestable de una repetición CAG dentro de un gen en el cromosoma 6p.¹⁵ La configuración de la repetición es diferente en las personas afectadas. Todos los alelos normales, con excepción de los más pequeños, tienen una a tres interrupciones CAT dentro de la secuencia de repetición CAG. Sin embargo, todos los alelos SCA1 tienen una configuración continua de la repetición CAG. Esta es una manera útil de distinguir un alelo normal más grande de un alelo afectado más pequeño. Las interrupciones CAT pueden detectarse por técnicas simples de biología molecular.

El gen afectado ocupa un ADN genómico de 450 kb y está organizado en nueve exones. La proteína que se codifica tiene 792 a 825 aminoácidos, no tiene dominios transmembrana y parece ser una proteína citoplasmática.¹⁶

Ataxia espinocerebelosa tipo 2 La ataxia espinocerebelosa tipo 2 descrita originalmente en el este de Cuba, recuerda a la AEC1 y a la EMJ, y cursa con ataxia progresiva y disartria. Los pacientes con este trastorno con frecuencia desarrollan sacadas extremadamente lentas e hiperreflexia al inicio de la enfermedad. Es raro el nistagmus. Pueden ocurrir calambres, fasciculaciones y temblor. Desde el punto de vista patológico, existe pérdida de las células de Purkinje en el cerebelo y de las neuronas pontina y olivar inferior en el tallo cerebral. Recientemente se ha identificado la mutación AEC2 como una expansión CAG dentro de un gen en el cromosoma 12q.¹⁷⁻¹⁹ El trastorno ha sido identificado en varios grupos étnicos, y entre las ataxias dominantes puede ser tan común como la EMJ.

Enfermedad de Machado-Joseph La mutación de la enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3) puede corresponder al 20 a 25 por ciento de todas las ataxias dominantes. Este padecimiento, descrito originalmente en emigrantes de las Azores Portuguesas, tiene muchas semejanzas clínicas con la AEC1. Los pacientes presentan marcha atáxica progresiva, reflejos tendinosos profundos exaltados y dificultades oculomotoras.²⁰ La edad de inicio y el curso de la enfermedad también son semejantes. Sin embargo, en muchas de las familias portuguesas originales algunos de los miembros afectados tienen diferentes fenotipos, incluyendo síndromes de rigidez espástica, aquinesia, parkinsonismo y distonía. La neuropatología de la enfermedad también es característica, con alteración prominente en las neuronas pontinas, sustancia negra y neuronas en la médula espinal, y conservación relativa de las células cerebelosas de Purkinje y de las neuronas olivares inferiores.

La mutación responsable de la EMJ es una expansión inestable de la repetición CAG dentro de un gen en el cromosoma 14 [ver figura 1].²¹ Muchas familias que no tenían ninguna de las variaciones fenotípicas descritas antes parecen tener la misma mutación. Estas familias no pueden distinguirse clínicamente de las que tienen AEC1 y han sido etiquetadas con AEC3. Por lo tanto, la EMJ y la AEC3 no son genéticamente distintas.²²

La proteína EMJ tiene un perfil hidrofílico general que no muestra una secuencia de señal o un dominio transmembrana, lo que sugiere que puede ser una proteína intracelular.

Ataxia espinocerebelosa tipo 6 La ataxia espinocerebelosa tipo 6 se ha relacionado recientemente a una repetición CAG expandida en el gen que codifica para la subunidad alfa_{1a} del gen del canal neuronal de calcio en el cromosoma 19p.²³ La enfermedad es relativamente benigna, el inicio ocurre en la vida adulta tardía y la persona afectada suele tener una supervivencia normal. El síndrome neurológico se caracteriza por una ataxia

cerebelosa relativamente pura con mínima deficiencia del tallo cerebral u otro tipo de alteración neurológica.

Atrofia dentadorrubral-palidolusiana La clave para el diagnóstico de la atrofia dentadorrubral-palidolusiana, un trastorno que se ha reportado principalmente en Japón, es la presencia de una variabilidad fenotípica a una edad mayor dentro de la misma familia.²⁴ La edad de inicio varía de seis meses a 60 años o más, y la anticipación en la edad de inicio puede ser considerable. Cuando inicia en la niñez, el trastorno se presenta como una epilepsia mioclónica progresiva, ataxia y demencia. La enfermedad que inicia en el adulto se caracteriza por ataxia, coreoatetosis y demencia, y se parece en algo a la enfermedad de Huntington y a la EMJ. Otros signos clínicos incluyen psicosis, sacadas lentas, discinesia e hiperreflexia. La anticipación significativa en la edad de inicio puede causar casos aparentemente esporádicos en niños hijos de padres que portan la mutación y que aún están asintomáticos. El daño patológico incluye al núcleo dentado, el núcleo rojo, el núcleo subtalámico y el globo pálido.

La mutación en la ADRPL incluye la expansión de una secuencia repetida de CAG dentro de la región que codifica un gen en el cromosoma 12.^{24,25} Aunque la mayoría de los pacientes han sido descritos en Japón, el análisis de la mutación ha identificado el mismo defecto genético en pacientes de otros orígenes étnicos, como los de Carolina del Norte que tienen el síndrome de Haw River. El gen de la ADRPL tiene alrededor de 4,300 pares de bases que codifican una proteína 1,185 aminoácidos mayor, con un peso molecular de 125 kd.

En los niños con epilepsia mioclónica progresiva y ataxia debe realizarse análisis en busca de la mutación de la ADRPL, incluso en ausencia de una historia familiar positiva, lo mismo que en personas que tienen el diagnóstico clínico de enfermedad de Huntington y en los que el análisis para esta mutación es negativo.

Ataxia espinocerebelosa tipo 4 La ataxia espinocerebelosa tipo 4 es una ataxia de herencia dominante que fue descrita en una familia de Utah. La mutación genética se localizó en el cromosoma 16.²⁶ La enfermedad se caracteriza por pérdida sensorial prominente que se relaciona con una neuropatía periférica de tipo axonal.

Ataxia espinocerebelosa tipo 5 El defecto genético que produjo ataxia dominante, la ataxia espinocerebelosa tipo 5, en una familia que era descendiente de los abuelos de Abraham Lincoln, recientemente se localizó en el cromosoma 11.²⁷ Los pacientes en esta familia comenzaron en la tercera y cuarta década. Los datos clínicos eran puramente cerebelosos, con mínimos defectos de motilidad ocular, deficiencias bulbares o alteraciones de las vías piramidales.

Ataxia dominante con degeneración retiniana La ataxia dominante con degeneración retiniana (AEC7) tiene un rango muy amplio de edad de inicio, y los niños pueden presentar síntomas antes que sus padres que portan la mutación. Los pacientes sufren varias combinaciones de ataxia progresiva y deficiencia visual debida a maculopatía. El fenotipo dentro de una familia puede variar desde pacientes que tienen tanto retinopatía como ataxia, a los que solo tienen dificultad visual y a los que solo tienen ataxia. La enfermedad subclínica de la retina puede detectarse por pruebas de visión con color y electrorretinografía. Otros signos neurológicos incluyen hiperreflexia, sacadas lentas y respuestas plantares extensoras; los niños con la enfermedad pueden presentar también crisis convulsivas, mioclonías e hiporreflexia. Recientemente el locus de la enfermedad ha sido mapeado al cromosoma 3p.^{28,29}

Ataxias paroxísticas dominantes Los pacientes que tienen ataxias paroxísticas dominantes tienen episodios autolimitados de ataxia. Una variedad, causada por una mutación puntiforme en el gen del canal de potasio en el cromosoma 12p, se caracteriza por episodios breves de ataxia, con resolución completa de los síntomas y descargas mioclónicas asociadas.³⁰ Otra variedad, asociada a marcadores del cromosoma 19 y relacionada con mutaciones puntiformes en la subunidad alfa del canal del calcio, se asocia con episodios más duraderos y signos cerebelosos interictales leves.³¹

Bibliografía

1. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 104:589, 1981
2. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271:1423, 1996
3. Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 335:1169, 1996
4. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 9:141, 1995

5. Gotoda T, Arita M, Arai H, et al. Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the α -tocopherol-transfer protein N Engl J Med 333:1313, 1995
6. Swift MS, Heim RA, Lench NJ Genetic aspects of ataxia telangiectasia. Adv Neurol 61:115, 1993
7. Savitsky K, Bar-shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase Science 268:1749, 1995
8. Servido S, Koshy B, Annstrong D, et al: Expression and analysis of the ataxin I protein tissues from normal and spinocerebellar ataxia type I individuals. Nat Genet 10:94, 1995
9. Yazawa I, Nukina N, Hashida H, et al: Abnormal gene product identified in hereditary dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA), Nat Genet 10:99, 1995
10. Burright EN, Clark BH, Servido A, et al: SCA-1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. Cell 82:937, 1995
11. Ikeda H, Yamaguchi M, Sugai S, et al: Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death in vitro and in vivo. Nat Genet 13:196; 1996
12. U XJ, U SH, Sharp AH, et al: A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology .Nature 378:398, 1995
13. Burke JR, Englund JJ, Martin ME, et al: Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. Nat Med 2:347, 1996
14. Zoghbi HY, Pollack MS, Lyons LA, et al: Spinocerebellar ataxia: variable age of onset and linkage to human leukocyte antigen in a large kindred. Ann Neurol 23:580, 1988
15. Orr HT, Chung M, Banfi S, et al: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type I. Nat Genet 4:221, 1993

- 16.** Banfi S, Servadio A, Chung M, et al: Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia, *Nat Genet* 7:513,1994
- 17.** Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al: Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/ glutamine repeats, *Nat Genet* 14:285,1996
- 18.** Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al: Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14:269, 1996
- 19.** Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al: Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, *DIRECT*, *Nat Genet* 14:277, 1996
- 20.** Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 61:139, 1993
- 21.** Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 8:221,1994
- 22.** Matilla T, McCall A, Subramony S, et al: Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 3 and Machado-Joseph disease, *Ann Neurol* 38:68, 1995
- 23.** Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansion in the $\alpha 1A$ voltage-dependent calcium channel, *Nat Genet* 15:62,1997
- 24.** Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al: Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 6:9, 1994
- 25.** Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al: Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 6:14, 1994

- 26.** Flanigan K, Gardner K, Alderson K, et al: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 59:392, 1996
- 27.** Ranum LPW, Schut LJ, Lundgren JK, et al: Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11, *Nat Genet* 8:280, 1994
- 28.** Gouw LG, Kaplan CD, Haines JH, et al. Retinal degeneration characterizes a spinocerebellar ataxia mapping to chromosome 3p. *Nat Genet* 10:89, 1995
- 29.** Benomar A, Krols L, Stevanin G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 10:84, 1995
- 30.** Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/ myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 8:136, 1994
- 31.** 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* 87:543, 1996

Figuras

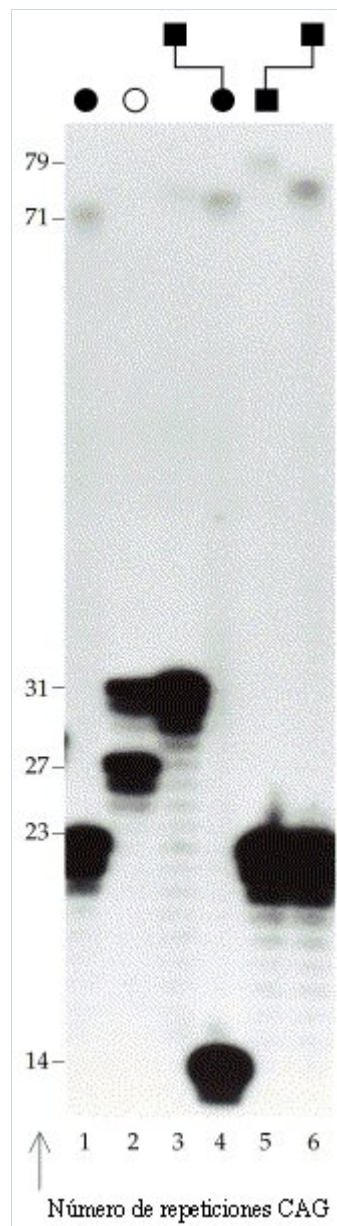


Figura 1 Ataxia espinocerebelosa tipo 3 Enfermedad de Machado-Joseph. Análisis de reacción en cadena de la polimerasa de la repetición CAG en una persona no afectada (línea 2) y en personas con ataxia espinocerebelosa tipo 3/ enfermedad de Machado-Joseph (líneas 1, 3, 4, 5 y 6). Las cinco personas afectadas (símbolos llenos) tienen una repetición expandida. Por lo tanto, tienen una banda de mayor peso molecular, así como una banda de peso molecular normal. La persona no afectada solo tiene bandas en el rango de peso molecular normal. El número de repeticiones CAG se muestra a la izquierda de la autorradiografía.

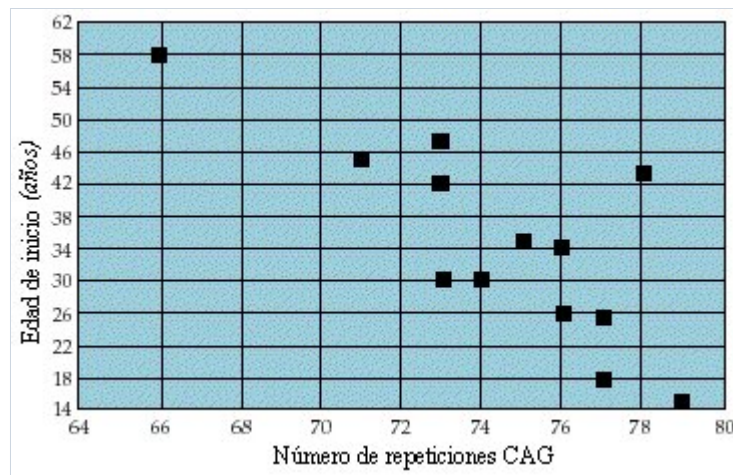


Figura 2 Ataxia espinocerebelosa tipo 3: edad de inicio y número de repeticiones Correlación entre la edad de inicio y los números de repetición de CAG en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 3. Nótese que un número específico de repeticiones no indica una edad de inicio en especial.

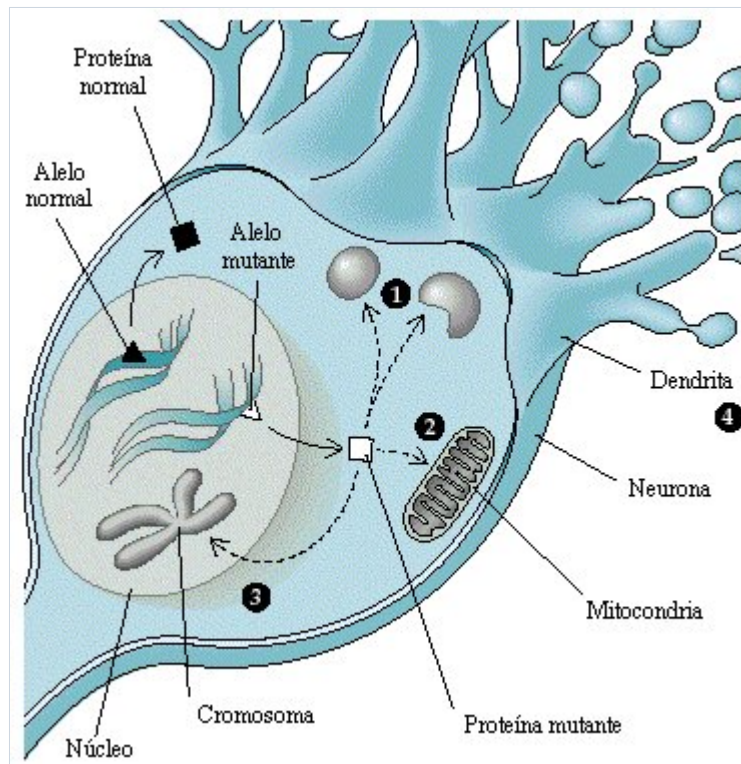


Figura 3 Mecanismos de muerte neuronal en los trastornos de expansión de CAG Hipótesis actuales sobre los mecanismos de muerte neuronal en los trastornos de expansión de CAG. El alelo normal (■ relleno) se traduce en una proteína normal (■ relleno). El alelo anormal (□) se traduce en una proteína con peso molecular anormal (□). La muerte neuronal puede ser resultado de la intracción anormal de la proteína aberrante con otras proteínas (1), mitocondrias (2) o ADN (3). Esta muerte neuronal puede comenzar en las dendritas (4).

XI ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIAS

DR. ALLEN D. ROSES

Definición y clasificación de las demencias

Una definición simple y lógica de la demencia es la siguiente el deterioro persistente y adquirido de la función intelectual con compromiso de por lo menos tres de los siguientes aspectos de la actividad mental: lenguaje, memoria, destrezas visuoespaciales, emoción o personalidad y función cognitiva (abstracción, cálculo, juicio, función de ejecución).¹ Las presentaciones clínicas de los diferentes síndromes de demencia pueden mostrar áreas características de deterioro. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer es una demencia cortical típica con un inicio insidioso y progresión lenta. La llamada demencia subcortical, como la de la enfermedad de Huntington o la parálisis supranuclear progresiva también puede comenzar en forma lenta. En muchos casos, pero ciertamente no en todos, pueden existir datos que distingan la demencia cortical de la subcortical. Los síntomas que son característicos de enfermedades demenciales específicas pueden ser sutiles, aunque se vuelven más francos al examinar al paciente durante un tiempo prolongado.

Las demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick y la degeneración del lóbulo frontal, muestran problemas de amnesia y aprendizaje, con frecuencia con disfasia progresiva que se agrega a un lenguaje normal. Puede ser difícil distinguir la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad de Pick, pero cuando es posible, los datos característicos en las fases tempranas de la enfermedad pueden ser útiles. Los problemas de amnesia parecen frecuentes en la enfermedad de Alzheimer temprana, mientras que la enfermedad de Pick se caracteriza por cambios tempranos de la personalidad y síntomas de comportamiento en presencia de destrezas intelectuales relativamente conservadas. Las dificultades cognitivas de las demencias corticales se observan dentro del contexto de un afecto no alterado a pesar de los problemas de cálculo, abstracción o juicio.¹

En las demencias subcorticales, como las asociadas con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la parálisis supranuclear progresiva, el lenguaje disártrico o el deterioro motor pueden interferir con la función normal del lenguaje. La función cognitiva en las demencias subcorticales puede ser lenta y apática, con más problemas del

sistema motor que depende de los ganglios basales. Por el contrario, el daño en la memoria y función cognitiva en las demencias corticales se caracteriza por problemas en la recuperación de memoria. Puede ser muy difícil distinguir entre las demencias corticales y subcorticales al inicio, pero el curso de los síntomas y signos observados durante el seguimiento longitudinal con frecuencia ayuda a esta diferenciación .

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia progresiva en el grupo de edad mayor de 55 años. Los criterios clínicos para hacer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer posible o probable se establecieron por consenso hace más de una década [ver tabla 1]. Cuando los pacientes con diagnóstico clínico son después sometidos a confirmación por autopsia, se hace el diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer con base en criterios neuropatológicos en el 70 a 90 por ciento de los casos. Las definiciones proporcionadas por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS, Instituto nacional de trastornos neurológicos y de la comunicación, y eventos cerebrovasculares, de los EUA, n. del t.) y de la Alzheimers Disease and Related Disorders Association (ADRDA, Asociación para la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados de los EUA, n. del t.) han permitido a los investigadores clínicos clasificar a grupos semejantes de pacientes cuando se usa el término de enfermedad de Alzheimer, pero estas definiciones clínicas incluyen otras etiologías.²

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer

Los criterios para establecer el diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer incluyen los siguientes:

Demencia establecida por examen clínico, demostrada por el mini-examen del estado mental, la escala de demencia Blessed o algún examen semejante, y confirmada por pruebas neuropsicológicas

Deficiencia en dos o más áreas cognitivas

Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas

No alteración de la conciencia

Inicio entre los 40 y los 90 años, con más frecuencia después de los 65

Ausencia de padecimientos sistémicos u otras enfermedades cerebrales que puedan explicar la deficiencia progresiva en la memoria y función cognitiva

El diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer es apoyado por las siguientes características:

Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas, como lenguaje (afasia), destrezas motoras (apraxia) y percepción (agnosia)

Deterioro en las actividades de la vida diaria y patrones de comportamiento alterados

Historia familiar de un padecimiento semejante, en especial si se confirmó por neuropatología

Resultados de laboratorio que indiquen lo siguiente:

Punción lumbar normal evaluada por técnicas estándar

Patrón normal o cambios inespecíficos en el electroencefalograma, como aumento en la actividad de ondas lentas

Evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computada, con progresión demostrada por observaciones seriadas

como aumento del tono muscular, mioclonías y trastornos de la marcha
Crisis convulsivas en la enfermedad avanzada

Hallazgos en la TC normales para la edad

Características que hacen que el diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer sea poco incierto:

Inicio súbito o apopléctico

Datos neurológicos de focalización como hemiparesia, trastornos sensoriales, deficiencias en los campos visuales y falta de coordinación muy pronto durante la evolución de la enfermedad

Crisis convulsivas o trastornos de la marcha al inicio o muy pronto durante la evolución de la enfermedad

El diagnóstico clínico de posible enfermedad de Alzheimer incluye las siguientes consideraciones:

Puede hacerse con base en el síndrome de demencia, en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos suficientes para causar demencia, y en presencia de variaciones en el inicio, en la presentación o en la evolución clínica

Puede hacerse en presencia de un trastorno sistémico o cerebral que sea suficiente para producir demencia pero que no se considere que es la causa de la misma

Debe hacerse en estudios de investigación cuando se identifica una deficiencia cognitiva severa, única y progresiva en ausencia de otra causa identificable

Los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva son los siguientes:

Otras características clínicas compatibles con el diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer, después de la exclusión de causas de demencia diferentes al Alzheimer, incluyen las siguientes:

Meseta en la progresión de la enfermedad

Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, exabruptos verbales/emocionales/físicos, trastornos sexuales y pérdida de peso

Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, en especial los que tienen enfermedad más avanzada, incluyendo signos motores

Los criterios clínicos de probable enfermedad de Alzheimer

Evidencia histopatológica obtenida por biopsia o autopsia

La clasificación de enfermedad de Alzheimer con fines de investigación debe especificar las características que pueden distinguir los subtipos del padecimiento, como los siguientes:

Ocurrencia familiar

Inicio antes de los 65 años

Presencia de trisomía 21

Coexistencia de otras condiciones importantes, como enfermedad de Parkinson

Etiología

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno genético complejo en el que mutaciones genéticas múltiples y distintas, genes de susceptibilidad e influencias ambientales participan para producir un fenotipo de enfermedad muy prevalente.³ Los factores genéticos etiológicos que causan la enfermedad de Alzheimer se han delimitado mejor últimamente que los de cualquier otra enfermedad médica compleja como la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria o la osteoartritis. Existen tres loci genéticos identificados en los que las mutaciones sin sentido causan una forma de inicio temprano de enfermedad de Alzheimer que se hereda como un rasgo autosómico dominante [ver tabla 2]. La mutación más común es la del gen presenilina 1 (PS1), que causa la enfermedad en menos de 200 familias (o casos aislados contados como familias) en el mundo.⁴ Las mutaciones del gen de la proteína precursora de amiloide (APP, por sus siglas en inglés, n. del t.) ocurren en menos de 20 familias en el mundo, y las mutaciones en el gen presenilina-2 (PS2) se ha demostrado en solo tres familias.⁵⁷ Estas mutaciones son muy importantes para la investigación neurobiológica básica porque identifican genes que, cuando mutan, causa el fenotipo de la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos relacionados con estas mutaciones proteicas pueden proporcionar información muy valiosa para las nuevas hipótesis de investigación respecto a los mecanismos de la enfermedad. Sin embargo, por la perspectiva de las formas comunes de enfermedad de Alzheimer que se ven en la práctica clínica, las formas autosómicas dominantes representan mucho menos del uno

por ciento de la incidencia o prevalencia. Incluso en el grupo de inicio de 50 a 60 años, la etiología de inicio temprano más común parece relacionarse con la herencia de uno o más alelos de apolipoproteína E E4 como genes de susceptibilidad y no de mutaciones autosómicas dominantes.

Tabla 2 Clasificación de las demencias

Demencia	Tipo	Cromosoma	Gen
Enfermedad de Alzheimer	Familiar de inicio temprano, autosómico dominante, <i>AD1</i>	21	Mutaciones APP
	Familiar de inicio tardío y gen de susceptibilidad esporádico, <i>AD2</i>	19	Asociada a APOE
	Familiar de inicio temprano, autosómico dominante, <i>AD3</i>	14	Presenilin-1
	Familiar de inicio temprano, autosómico dominante (Volga German y otros), <i>AD4</i>	1	Presenilin-2
	Familiar de inicio tardío y genes polimórficos de susceptibilidad (de inicio después de los 70 años)	12	Aún no determinado
	Demencias frontotemporales, con frecuencia diagnosticadas por clínica como enfermedad de Alzheimer	17	Aún no determinado
	Otras mutaciones autosómico dominantes		Varias familias grandes no unidas por loci conocidos
	Otros loci polimórficos de susceptibilidad		Aún por determinarse
Enfermedades con presentación clínica parecida al Alzheimer	- Enfermedad de Pick - Gliososis subcortical - Degeneración del lóbulo frontal - Enfermedad de cuerpos de Lewy cortical difusa - Enfermedad de cuerpos de Lewy con placas de amiloide, cambios semejantes a enfermedad de Alzheimer - Asociada con otros trastornos hereditarios - Angiopatía congofílica - Hemorragia cerebral hereditaria tipo Holandés		
Predisposición selectiva debido a una repetición 5'(CAG)n	Atrofia espinobulbar de Kennedy	Xq	Gen del receptor de andrógenos
	Enfermedad de Huntington (demencial)	4p	Gen de Huntington
	Atrofia dentarrubropalidolusiana (DRPA) (demencial)	12p	gen <i>DRPLA</i>
	Ataxia espinocerebelosa tipo 1	4p	gen <i>SCA1</i>

	• Ataxia espinocerebelosa tipo 2 • Ataxia espinocerebelosa tipo 6 • Enfermedad de Machado-Joseph	12q 19p 14q	gen <i>SCA2</i> gen <i>SCA6</i> gen <i>MJD</i>
Predisposición selectiva de etiología no determinada	• Enfermedad de Parkinson • Parálisis supranuclear progresiva • Ataxias hereditarias • Epilepsia • Esclerosis lateral amiotrófica • Atrofia olivopontocerebelosa • Otras enfermedades neuronales degenerativas • Enfermedades psiquiátricas primarias (depresión, esquizofrenia, psicosis)		
Mutaciones en el locus prion	• Enfermedad de Gertmann-Sträussler, Scheinker	20	PrP
	• Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (hereditaria)	20	PrP
	• Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (trasmitida)	20	PrP
Demencias no genética	• Infecciosa (v.gr., sífilis, encefalopatías virales) • Vasculitis • Metabólica/nutricional (v.gr., tiroidea, deficiencia de vitamina B₁₂) • Vascular (multi-infartos, estado lacunar, enfermedad de Binswanger) • Encefalopatías tóxicas (v.gr., anóxica, exposición a monóxido de carbono, exposición a metales pesados, industrial) • Tumores • Enfermedades de la sustancia blanca (esclerosis múltiple, encefalopatía por virus de inmunodeficiencia humana)		

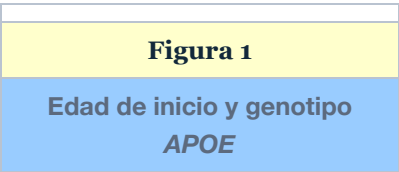
Epidemiología

Las formas más comunes de enfermedad de Alzheimer suelen observarse como casos esporádicos o en familias grandes en las que pueden agregarse varios casos. Mientras mayor sea la familia, mayor oportunidad de agregación de casos de una enfermedad común.⁸ Existe un rango muy amplio en la edad de inicio, que varía desde casos poco frecuentes entre los 40 y 50 años a una mayor proporción en cada década hasta el rango de 90 a 100 años. La edad promedio de inicio en los Estados Unidos es de 69 a 71 años, y se calcula que existen tres a cuatro millones de casos en todo el mundo.

Factores genéticos de riesgo

Las variaciones polimórficas en el locus de la apolipoproteína E, que actúan como factores heredados de riesgo, alteran la susceptibilidad genética.⁸⁻¹⁰ Existen tres variaciones comunes que se heredan en el locus APOE, denominadas E2, E3 y E4. En la mayoría de los grupos blancos la frecuencia del alelo E3 es de 78 por ciento. El siguiente alelo en frecuencia es el E4 (15 por ciento) y el E2 (siete por ciento) es el menos común. Los alelos E2 y E4 difieren cada uno del E3, que tiene una cisteína en la posición 12 de 299 aminoácidos. El E4 tiene un residuo arginina en la posición 112 y el E2 tiene una segunda cisteína en la posición 158. A pesar de las variaciones aparentemente discretas, los diferentes genotipos pueden tener un efecto importante en el riesgo y edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer.¹¹

El alelo E4 se asocia con una edad de inicio más temprano de la forma común de enfermedad de Alzheimer.¹² El alelo E2 confiere un menor riesgo y se asocia con mayor edad al inicio.¹³ Debido a que cada individuo hereda dos alelos, la asociación del riesgo y la distribución del inicio de la enfermedad de Alzheimer varra con los diferentes genotipos [ver figura 1].¹⁴ Los homocigotos E4/E4, que constituyen alrededor del dos por ciento de la población general, tienen el mayor riesgo, y la enfermedad de Alzheimer comienza en el 50 por ciento de los casos antes de los 70 años de edad. En las personas E2/E3, que representan alrededor del 12 a 14 por ciento de la población, la edad promedio de inicio es de más de 90 años. La distribución de la población según la edad de inicio con el genotipo más común, E3/E3, queda en medio. Por lo tanto, con base solo en el genotipo APOE existen más de dos décadas de diferencia en la edad promedio de inicio. Sin embargo, existen diferencias en la prevalencia de cada genotipo en los diferentes grupos étnicos y raciales.^{15,16} En los japoneses y chinos, en los que la frecuencia del alelo E4 es menor (<10 por ciento), aún ocurre asociación con el Alzheimer, pero la enfermedad es menos frecuente. La menor frecuencia de los genotipos E4/E4 (menos de uno por ciento contra dos a tres por ciento) y la mayor proporción relativa de individuos E3/E4 en la población japonesa causa una mayor edad de inicio de la observada en poblaciones blancas.



Efecto genético en la historia natural y el diagnóstico

EDAD DE INICIO CONTRA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

En ocasiones existe confusión respecto, a la edad de inicio contra la velocidad de

progresión de la enfermedad de Alzheimer. Como podría esperarse, los pacientes de mayor edad viven con la enfermedad menos tiempo. Debido a que el genotipo E4/E4 se asocia con edad de inicio más temprano, estos pacientes suelen tener una enfermedad más prolongada. Sin embargo, si uno compara los pacientes con inicio dentro del mismo rango de edad (v.gr., E4/E4 y E3/E3 con inicio entre los 65 y 69 años de edad), la duración de la enfermedad es semejante, independientemente de los factores de riesgo APOE.¹⁷ Los datos de tomografías computadas anuales seriadas de la porción medial del lóbulo temporal en pacientes con enfermedad de Alzheimer que fueron seguidos cada año¹⁸ muestran que la velocidad de progresión de la enfermedad después del inicio clínico es rápida y autocatalítica [ver figura 2]. Una manera de interpretar estos datos es sugerir que cada persona progresa hacia la enfermedad de Alzheimer a una velocidad heredada, que depende mucho del genotipo APOE. Sin embargo, una vez que se desarrollan los síntomas de la demencia, la progresión es rápida. La duración de la enfermedad parece depender más de la edad de inicio, más que del genotipo APOE.¹⁷

Figura 2
Velocidad de atrofia del lóbulo temporal

Es probable que aparezcan alteraciones metabólicas en el cerebro muchos años antes del inicio de la enfermedad clínica. En hijos adultos de pacientes con enfermedad de Alzheimer se observó alteración en el metabolismo de la glucosa por tomografía de emisión de positrones dos décadas antes de la edad esperada de inicio en las personas con genotipo heterocigoto E3/E4.¹⁹ Un estudio subsecuente identificó a voluntarios homocigotos E4/E4 de la población general. Cada sujeto con el genotipo E4/E4 fue equiparado con dos sujetos controles con genotipos E3/E3, E2/E3 o ambos. Los voluntarios E4/E4 no tuvieron evidencia de alteración en la función cognitiva o demencia según pruebas neuropsicológicas formales, pero sí alteración en el metabolismo regional de la glucosa. La edad promedio de los voluntarios E4/E4 fue alrededor de 20 años menor que la edad promedio esperada de inicio para el genotipo E4/E4.²⁰ Estos datos apoyan el punto de vista de que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad metabólica activa e insidiosa durante muchos años antes de que comiencen los síntomas de deterioro cognitivo y demencia [ver figura 3].

Figura 3
Metabolismo de la glucosa cerebral: TEP

GENOTIPO APOE EN PERSONAS NORMALES

Aunque el riesgo relativo de enfermedad de Alzheimer aumenta con la presencia de uno o dos alelos E4, no es posible predecir si la enfermedad se presentará y cuando en una persona específica [ver figura 1]²¹ Hasta que se disponga de estudios epidemiológicos apropiados, los cálculos que cuantifican el riesgo relativo de enfermedad de Alzheimer para cualquier genotipo APOE no pueden ser exactos. Debido a que es posible que alguien con el genotipo E3/E4 viva más de 100 años sin enfermedad de Alzheimer y que una proporción importante de personas con el genotipo E2/E3 inicien antes de los 90 años de edad, el genotipo APOE no puede determinar si una persona con función cognitiva intacta desarrollará enfermedad de Alzheimer ni cuando. Por lo tanto, se acepta que el genotipo APOE no debe usarse como factor predictor en la población general.²² Sin embargo, al confirmarse y publicarse estudios epidemiológicos sobre otros genes de susceptibilidad, es posible que la predicción del inicio de enfermedad temprana o tardía dentro de cada genotipo APOE se vuelva más exacta. El papel poco satisfactorio de las pruebas de predicción, con todas sus consideraciones éticas y legales deberá cambiar una vez que se disponga de tratamientos seguros y eficaces para prevenir la enfermedad de Alzheimer.

GENOTIPIFICACION DEL APOE EN PACIENTES CON DEMENCIA SINTOMATICA

Existe importante discusión en la literatura clínica respecto al uso de la genotipificación del APOE en el diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas y signos leves de posible o probable enfermedad de Alzheimer.²¹⁻²⁴ Dependiendo de la fase de la evaluación clínica, los resultados pueden ser variables. En general, cuando los síntomas y signos son suficientes para clasificarse como deterioro cognitivo leve pero no satisfacen los criterios para diagnosticar una posible enfermedad de Alzheimer, el alelo E4 será un buen predictor de qué pacientes presentarán demencia franca algunos años después.²⁵ En estudios en los que el deterioro cognitivo está menos definido, la predicción de la demencia inminente usando la presencia de un alelo E4 puede ser menos confiable.

Aunque alrededor del 70 a 90 por ciento de los casos en la mayoría de las series de probable enfermedad de Alzheimer se confirman eventualmente por autopsia, el 10 a 30 por ciento de los casos no corresponden a este diagnóstico. Por lo tanto, los cálculos de la exactitud de la genotipificación APOE en las series clínicas están muy limitados por la exactitud del diagnóstico clínico y la variabilidad entre las series. Parte de la variabilidad parece deberse a diferencias entre grupos étnicos y raciales en relación con la frecuencia de los alelos APOE.

Sin embargo, es posible mejorar la variabilidad de los cálculos realizando mediciones directas. La genotipificación APOE puede examinarse en series longitudinales de

pacientes con enfermedad de Alzheimer posible o probable que se confirman posteriormente por autopsia. Los estudios iniciales proporcionaron una medición exacta de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la genotipificación del APOE al definir en forma directa a los pacientes sin enfermedad de Alzheimer en cada serie.²⁶ Los estudios de casos confirmados por autopsia demostraron un valor predictivo positivo de los genotipos E4/E4 y E3/E4 que alcanzaron más del 99 por ciento.²⁶⁻²⁹ Los pacientes sin enfermedad de Alzheimer en estas series rara vez portaron el alelo E4, y las series iniciales mostraron una especificidad mayor del 99 por ciento para el genotipo E4/E4 (definida como el número de pacientes sin enfermedad de Alzheimer y que no tuvieron la enfermedad) y una especificidad no esperada muy alta para el genotipo E3/E4 (> 98 por ciento). Estos dos genotipos APOE son responsables de alrededor del 65 por ciento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica.¹⁰ Debido a que una proporción significativa de pacientes con enfermedad de Alzheimer confirmada por autopsia no portan un alelo E4, la ausencia de éste no descarta la posibilidad de la enfermedad, ni es útil para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias.^{26,30} Se requieren series longitudinales a gran escala de casos confirmados para definir los límites exactos de confianza para la genotipificación del APOE como adyuvante diagnóstico. Cuando se agrupan los pacientes con E4 y sin este alelo, los pacientes con enfermedad diferente al Alzheimer se incluirán preferentemente en el grupo no E4.

Posibles mecanismos patogénicos

Las placas neuríticas extracelulares y las marañas neurofibrilares (MNF) observadas en la autopsia por Alois Alzheimer en 1907 se han considerado como relacionados en el inicio de la enfermedad.³¹ Las placas tiñen para amiloide, un término genérico para la apariencia birrefringente a la luz polarizada reflejada por tejidos teñidos con químicos intercalados, como el rojo Congo. Muchas proteínas se agregan en las placas neuríticas; la proteína amiloide beta (bA4 o A1b), un fragmento de la APP, es un constituyente importante de la placa. Las mutaciones sin sentido de la APP son la causa de una de las formas autosómicas dominantes raras de la enfermedad de Alzheimer. Aunque se deposita Ab en las placas en las formas comunes de enfermedad de Alzheimer, las mutaciones sin sentido de la APP no son frecuentes.² En la actualidad se estudia el metabolismo de la APP en las formas autosómico dominantes de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la generalización de las formas comunes de enfermedad de Alzheimer a AOE es muy especulativa.^{5,31}

PAPEL DE LAS PLACAS Y MARAÑAS

Se encuentran más de 30 proteínas agregadas en las placas, incluyendo el receptor (RLBD) relacionado a la lipoproteína de baja densidad (LBD) y todas las proteínas diversas que se sabe se unen al RLBD, incluyendo la ApoE.³² La unión e internalización por el RLBD parece ser el principal medio por el que la ApoE entra a las neuronas.³³

También es común la inmunorreactividad a la ApoE en las placas neuríticas. La Ab, unida a las isoformas de ApoE de modo variable, puede ser el blanco en la unión Ab al RLBD (u otros miembros de la familia de receptores de LBD) en los procesos neurales o gliales encontrados en las placas.³⁴ Por lo tanto, la expresión de las isoformas del locus ApoE de mayor susceptibilidad puede participar directamente en la formación de las placas. Aún es motivo de debate si las placas son consecuencia de una alteración en el metabolismo que causa la enfermedad de Alzheimer o si son las lesiones causales primarias.^{14,30,35,35}

Otros autores hacen énfasis en la formación de las MNF.³⁷⁻³⁹ Las MNF son agregados de proteína tau hiperfosforilada, una de las proteínas asociadas a los microtúbulos en las neuronas. La tau humana puede unirse a sí misma, así como a b-tubulina, para estabilizar los microtúbulos. Cuando la tau se une a sí misma, forma filamentos pareados helicoidales que son capaces ya de estabilizar los microtúbulos. Estos filamentos pueden hiperfosforilarse en muchos sitios y agregarse para formar los cambios neurofibrilares que constituyen las MNF. En las series grandes de autopsia, se ha observado que los cambios neurofibrilares se desarrollan por etapas durante décadas.⁴⁰ El desarrollo inicial de cambios neurofibrilares se observa en personas con un alelo E4 a una edad décadas menor que la de la presentación de la enfermedad de Alzheimer.⁴¹

EFFECTO DEL APOE EN EL METABOLISMO CEREBRAL

Con el descubrimiento del *APOE* como un locus importante de susceptibilidad para la forma común de enfermedad de Alzheimer, en la actualidad es posible examinar la manera como las diferencias específicas en la isoforma de la ApoE pueden afectar el metabolismo cerebral.³³ Muchos investigadores creen en la actualidad que tanto las placas como las marañas son puntos finales característicos o resultados patológicos del proceso, más que su causa primaria. Las investigaciones sobre las interacciones de las isoformas específicas de ApoE con la Ab, la tau, la proteína asociada a microtúbulos-2 (PAM-2) y el componente no amiloide han proporcionado una base para el estudio de los agregados de proteínas en las placas y marañas características.⁴²⁻⁴⁵ Los experimentos sobre las diferencias específicas de las isoformas de ApoE para unirse a las proteínas asociadas a microtúbulos han originado estudios de cultivo tisular en relación con crecimiento y ramificación neurítica.⁴⁶⁻⁴⁸ Estos datos pueden tener importancia para la menor densidad sináptica que es una de las características de la enfermedad de Alzheimer.⁴⁹ Las alteraciones en la densidad sináptica pueden tener más importancia directa en la enfermedad clínica que la presencia de placas y marañas.

Experimentos in vitro con ApoE deslipidada demostraron una unión más rápida a la Ab. Esto es compatible con datos neuropatológicos obtenidos de pacientes con enfermedad de Alzheimer.^{43,50} Los pacientes con el padecimientos que son homocigotos para E4/E4 tienen un depósito Ab más denso que los homocigotos E3/E3 con duración semejante de la

enfermedad.⁵⁰ La ApoE se sintetiza en las células gliales y se transfiere al citoplasma de ciertas neuronas humanas, al parecer a través de receptores LRP.^{33,51} Cuando ratones transgénicos deficientes en ApoE portan isoformas específicas de ApoE del genoma humano (sin agregar promotores para la expresión específica neuronal o glial), aparece ApoE citoplásmica en las neuronas.⁵² Apenas comienza a darse importancia y a estudiarse la biología de las múltiples proteínas que terminan en diferentes localizaciones intracelulares dentro del sistema nervioso central de lo esperado, pero los datos pueden aportar mucho al conocimiento de los mecanismos de las enfermedades.

Se desconoce cuales son las moléculas que se fijan al sitio de unión a lípidos de la ApoE en circunstancias normales. La Ab puede unirse a la ApoE en el sitio de unión a lípidos dentro del astrocito, para transportarse hacia la neurona.⁵³ La ApoE que se sintetiza fuera del sistema nervioso central no cruza la barrera hematoencefálica intacta en los adultos. La conclusión de que la Ab en las placas de Alzheimer es un marcador específico pero no un vehículo primario de la patogenia ha sido apoyada por evidencias clínicas y de autopsia. Los grupos de pacientes que tienen edad semejante al inicio también tienen una duración de la enfermedad parecida, a pesar de que, con el tiempo, los enfermos E4/E4 presentan más depósitos amiloides que los E3/E3. Debido a que, en promedio la enfermedad se desarrolla antes en los pacientes E4/E4 que en los E3/E3, los primeros tienen una enfermedad más duradera a pesar de presentar más depósitos de amiloide.¹⁷ De hecho, en estudios epidemiológicos de pacientes de edad avanzada, la presencia de depósito importante de amiloide en las placas neuríticas fue común, independientemente de si tenían deterioro cognitivo.⁵⁴ Los cambios neurofibrilares correlacionan con la demencia en la enfermedad de Alzheimer, en especial en los pacientes que portan E4.⁴¹ Los cambios neurofibrilares parecen ser causados por la formación relativamente temprana de filamentos helicoidales pareados y MNF en los portadores E4. Una hipótesis se basa en los datos que demuestran que las proteínas ApoE2 y ApoE3 se unen a las proteínas asociadas a microtubulos tau y PAM-2 mejor que la ApoE4.^{41,44,45,55} La ApoE3 se une a los dominios de la tau que fijan PAM, y se postula que cuando solo existe (y se hereda) ApoE4, los dominios de unión de la PAM pueden unirse con más facilidad entre sí para formar filamentos helicoidales pareados que no pueden ya estabilizar la b-tubulina en los microtúbulos.⁵⁶ Con el tiempo, esto parecer crear mayor inestabilidad de los microtubulos y una plasticidad menos eficaz de los mismos en respuesta al estrés. Esta hipótesis es apoyada por una serie de estudios de cultivo de tejido neuronal que demostraron menor crecimiento neurítico con ApoE4 en el medio que con ApoE3.⁴⁶⁻⁴⁸ Además de los cambios en el crecimiento neuríticos con la ApoE4, pudo demostrarse agregación de la b-tubulina.⁴⁷ Esto sugiere una estrategia terapéutica que podría incluir el desarrollo de una compuerta que pueda entrar al citoplasma de las neuronas en concentraciones muy bajas y simular la función de la ApoE2 y ApoE3, aumentando la eficacia de las respuestas de los microtubulos y quizá retrasando el inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Estudios realizados en ratones deficientes en ApoE apoyan el efecto de ésta sobre la densidad sináptica y la unión de amiloide. Estos animales muestran una disminución dependiente de la edad en la densidad sináptica principal.⁵⁷ La adición de ApoE exógena puede aumentar la densidad sináptica en estos ratones.⁵⁷ Los ratones deficientes en ApoE demuestran también agregación espontánea de Ab dentro de los procesos astrocíticos.⁵³ Esto sugiere que una vía metabólica normal para la Ab puede ser la movilización de los astrocitos a las neuronas. La Ab puede ser transportada por la ApoE hacia las neuronas al unirse al RLBD (y quizá a otros miembros de la familia de receptores de las LBD) para su internalización. Esta falta de movilización de la Ab en los ratones deficientes en ApoE y la agregación de la Ab en los astrocitos apoya la hipótesis de una función trófica normal para la Ab. La incapacidad de las neuronas para mantener una función microtubular eficaz podría causar la unión de la ApoE a receptores neuronales y gliales con la Ab unida a ésta. La agregación de la Ab extracelular podría ser uno de los resultados de la concentración de Ab en los sitios de degeneración neurítica. La concentración de ApoE provoca el depósito de otros ligandos específicos de ApoE en las placas en desarrollo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la enfermedad de Alzheimer se desarrollan en forma lenta e insidiosa. Es difícil definir el momento de inicio. Durante un periodo variable de tiempo se presentan alteraciones cognitivas y de memoria que pueden progresar hasta el punto de interferir con actividades específicas que eran normales para el paciente, presentándose un problema por el que se solicita atención médica. Durante muchos años ha existido un enorme debate entre los científicos respecto a si la pérdida de memoria es una consecuencia normal del envejecimiento, lo que dificulta distinguir entre los cambios cognitivos dependientes de la edad y las llamadas dificultades patológicas características de la enfermedad. De hecho, el conocimiento de que la susceptibilidad causa un deterioro cognitivo más rápido y funcionalmente importante es más claro con el descubrimiento de las distribuciones de edad de inicio en función del genotipo APOE específico. Por lo tanto, la pérdida de la función cognitiva y de memoria puede progresar en función de la edad en todas las personas con todos los genotipos, y algunas personas empeoran con más rapidez y a una edad más temprana que otras [ver figuras 1 y 2]. Cuándo comienza la enfermedad de Alzheimer? Muchas personas tienen molestias cognitivas y de memoria, pero no pueden diagnosticarse porque no satisfacen los criterios establecidos para el diagnóstico de posible enfermedad de Alzheimer. Datos recientes han demostrado que en los pacientes con dificultades cognitivas tempranas la presencia de un alelo E4 es el mejor predictor qué pacientes progresarán hasta satisfacer las definiciones de posible enfermedad de Alzheimer. En forma semejante, cuando los pacientes con síntomas y signos de demencia temprana portan un alelo E4, puede suponerse que el diagnóstico patológico final será enfermedad de Alzheimer en el 95 por ciento de los casos. Varios

ejemplos pueden ilustrar la dificultad para establecer la edad precisa de inicio en los pacientes con deterioro de la función cognitiva o alteraciones progresivas de la memoria. Una de las quejas iniciales de algunos pacientes es la desorientación, reportada con frecuencia al médico después de que el paciente se perdió mientras viajaba por una ruta familiar. Un relato cuidadoso del esposo o del acompañante puede descubrir episodios previos de dificultades, y las pruebas neuropsicológicas formales confirmarán los problemas de orientación. Por lo tanto, es posible que existan síntomas que precedan por meses a la queja por la que se solicitó atención médica. En forma semejante, las dificultades en el cálculo pueden desencadenar un problema financiero que desencadena la solicitud de evaluación médica. No es común que los pacientes que se han hecho cargo de las finanzas familiares durante años cometan errores serios por los que se solicite una evaluación. En estos casos pueden existir datos cronológicos registrados en los registros financieros o herramientas semejantes que demuestren que las dificultades en los cálculos datan de muchos meses o años. Estos datos son útiles no solo para demostrar con más exactitud el inicio del problema, sino para establecer la progresión gradual de la enfermedad.

Las quejas de falta de memoria pueden ser más frecuentes en adultos de edad media. Suelen hacerse bromas respecto al posible desarrollo de enfermedad de Alzheimer cuando se pierden las llaves, se olvidan nombres familiares o existen otros lapsos de memoria. La progresión de la alteración en la memoria, que se vuelve tan frecuente que comienza a interferir con la conversación o empleo de una persona, suele desencadenar una evaluación médica.

Por lo tanto, la interfase entre los problemas del envejecimiento normal y una progresión más rápida de las dificultades cognitivas y de memoria puede constituir un área clínica difícil. Los polimorfismos de susceptibilidad, como el APOE y otros aún no descubiertos, proporcionarán cierta orientación sobre la velocidad de progresión de los síntomas en función de la edad. Al desarrollarse cada vez más tratamientos para los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, se vuelve importante el diagnóstico exacto. Otros factores no genéticos que pueden usarse para predecir el desarrollo de enfermedad de Alzheimer, como las pruebas de sangre o líquido cefalorraquídeo que pueden relacionarse con la velocidad de progresión de la enfermedad, se convertirán en adyuvantes importantes para la evaluación y tratamiento de la demencia clínica. Una vez que se ha demostrado progresión de la demencia y se satisfacen los criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer, el curso se vuelve autocatalítico, con acorta miento en los intervalos de tiempo que demuestran empeoramiento clínico. La progresión de problemas emocionales, cognitivos y de memoria caracterizan a la evolución de la enfermedad de Alzheimer [ver tabla 1].

Diagnóstico diferencial

El deterioro cognitivo es un síntoma de varios padecimientos tratables que deben descartarse antes de establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Una causa común de alteración cognitiva susceptible de tratamiento es una forma de delirio crónico que ocurre cuando los pacientes ancianos toman demasiados medicamentos combinados (polifarmacia); esto puede causar confusión, desorientación y en ocasiones lo que parece ser una demencia progresiva. Pueden ocurrir problemas de memoria reciente que fácilmente son confundidos con demencia temprana. En todos los pacientes que se evalúan por problemas cognitivos progresivos debe realizarse una historia cuidadosa de medicamentos, incluyendo los que no requieren receta médica. Las dificultades cognitivas pueden ser también resultado de exposición a toxinas en el ambiente. Cuando miembros múltiples de la misma familia, en especial jóvenes, tienen problemas en forma simultánea, debe considerarse la posible exposición a bióxido o monóxido de carbono en el hogar o medio de transporte. Es común el mal funcionamiento de los calentadores domésticos, en especial en áreas rurales, y las concentraciones bajas de humo con un problema importante. Las personas ancianas pueden sufrir dificultades cognitivas insidiosas, mientras que los miembros más jóvenes de la familia pueden quejarse de cefalea, náusea y otros síntomas. El inicio de las molestias puede ser gradual y pasar desapercibido, ocurriendo con más frecuencia cuando el clima es frío. Un adyuvante diagnóstico útil y no caro es la compra de un detector de monóxido de carbono para el hogar.

Otros ejemplos de toxinas ambientales comunes incluyen los pesticidas y los materiales de jardinería. La exposición tóxica a organofosforados o metales pesados puede causar confusión y problemas de memoria, en especial en los ancianos. Aunque estas toxinas ambientales se identifican poco en la práctica clínica, debe realizarse un esfuerzo por obtener historias confiables de pasatiempos u otras actividades que permitan la detección temprana de las causas reversibles de deterioro cognitivo. Los síntomas vagos en otras personas en la misma casa pueden usarse para identificar a los pacientes con riesgo alto. Deben evitarse las actividades asociadas con el riesgo de contacto con la toxina para que exista mejoría.

Varios problemas metabólicos bien conocidos aunque poco comunes pueden simular una demencia, incluyendo el hipotiroidismo, la deficiencia de vitamina B₁₂, la deficiencia de tiamina (asociada con frecuencia con alcoholismo), y el deterioro del estado mental causado por otros trastornos metabólicos como la insuficiencia hepática o renal. Las pruebas para estos problemas son componentes de rutina de la mayoría de las evaluaciones por demencia. Durante las últimas décadas los estudios sobre demencia se han concentrado en descartar condiciones reversibles. Solo recientemente se cuenta con pruebas genéticas que ayudan a establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, Huntington o Creutzfeldt-Jacob con una buena capacidad predictiva.^{3,58}

Siempre deben tenerse en cuenta las lesiones ocupativas dentro del estudio del deterioro cognitivo. La demencia como único síntoma es muy raro. Por lo general los tumores se asocian con cefalea, crisis convulsivas y síntomas de focalización. De nuevo, es importante revisar la historia clínica cuando se sospechen tumores, hematomas subdurales u otras lesiones ocupativas. El examen neurológico cuidadoso suele descubrir signos focales o patológicos, y debe ser un componente indispensable en el paciente con evaluación por deterioro cognitivo. Por desgracia, en los Estados Unidos, en donde la tomografía computada y la resonancia magnética son estudios fácilmente disponibles, la historia clínica y el examen neurológico de rutina suelen ser sustituidos por costosos estudios de imagen. En el Reino Unido los médicos generales no tienen este acceso a los estudios de imagen y suelen tener más experiencia en el examen neurológico. Sin embargo, no existen datos que sugieran que es frecuente que en el Reino Unido las lesiones ocupativas pasen desapercibidas con facilidad. Cuando la demencia es el único síntoma inicial de un tumor, como en los llamados gliomas en mariposa que infiltran el cuerpo calloso y los lóbulos frontales en forma bilateral, el tumor puede no detectarse en la TC, aunque puede causar signos neurológicos patológicos. El costo económico de los estudios de imagen de rutina es cada vez más importante en los Estados Unidos, debido a que una mayor proporción de la atención médica es prestada a través de sistemas de atención u organizaciones de mantenimiento de la salud. Las evaluaciones diagnósticas deben considerar las causas específicas más importantes, en lugar de realizar un escrutinio de todas las causas posibles. Las pruebas de susceptibilidad genética y los exámenes neurológicos de seguimiento tendrán un papel cada vez más importante en la atención médica de los pacientes con daño cognitivo.

EVALUACION DE LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO

Las pruebas más útiles para evaluar el deterioro cognitivo de los pacientes son una buena historia clínica, examen físico y examen neurológico. Una vez que se han eliminado otras causas, como la polifarmacia, se realizan pruebas estándar para causas poco frecuentes de demencia. Estas incluyen panel tiroideo, vitamina B₁₂, serología, virus de inmunodeficiencia humana, química sanguínea y otras pruebas comunes a la evaluación médica de rutina. En ocasiones, cuando el deterioro cognitivo se acompaña de signos neurológicos sugestivos, deben realizarse las pruebas genéticas diagnósticas para otras enfermedades demenciales, como la enfermedad de Huntington y la atrofia del tatorubropalidolusiana (DRPLA).

La genotipificación APOE es un adyuvante útil para diagnosticar posible o probable enfermedad de Alzheimer en alrededor del 65 al 75 por ciento de los pacientes. Sin embargo, sin un alelo E4, la genotipificación APOE no proporciona otra información útil. En otras palabras, el valor predictivo positivo de la genotipificación del APOE es muy alto,

pero el valor predictivo negativo es prácticamente nulo.

El uso de la TC o de la RM como parte del escrutinio diagnóstico es común en los Estados Unidos, pero puede no estar justificado. Muchos médicos que atienden pacientes con deterioro cognitivo pueden sentirse incómodos con la interpretación y confiabilidad solo del estudio neurológico. Cualquier paciente con demencia y un signo neurológico focal u otros datos patológicos es candidato para estudios de imagen. Además, cualquier paciente con historia de hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneal, meningitis u otras enfermedades inflamatorias que puedan afectar el líquido cefalorraquídeo deben investigarse para buscar hidrocefalia comunicante (normotensa). Sin embargo, las imágenes cerebrales que se consideran compatibles con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no suelen ser seguidas de pruebas que apoyen la presencia de hidrocefalia normotensa. La sensibilidad o especificidad para establecer este diagnóstico con las imágenes de rutina son bajas. A pesar de ello, la hidrocefalia normotensa es muy poco común si no existe una historia predisponente y solo el dos por ciento de los pacientes con demencia se espera que tengan el genotipo E4/E4 (21 por ciento tendrán el E3/E4) con base en las frecuencias de población.

La literatura describe varias pruebas en el líquido cefalorraquídeo que ayudan a establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Los niveles en líquido cefalorraquídeo de Ab1-42 (bajos) y tau (altos) se han correlacionado con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, aunque aún no se reportan series confirmadas por autopsia. Una concentración alta de tau y baja de Ab1 42 en LCR puede ser útil para distinguir a los pacientes que tienen enfermedad de Alzheimer de los que no, en especial en los no portadores de E4.^{59,60} Es posible considerar realizar estas pruebas de laboratorio para enfermedad de Alzheimer en los pacientes que no portan un alelo E4. En forma semejante, las decisiones respecto a las pruebas de imágenes múltiples pueden tener su mayor beneficio al evaluar a los pacientes no E4. Es importante enfatizar que los estudios clínicos de seguimiento constituyen el principal indicador para el uso subsecuente de recursos diagnósticos costosos. Por ejemplo, un paciente con demencia leve y genotipo E3/E4 que presenta una alteración neurológica focal durante el estudio de seguimiento que no existía al inicio debe, por supuesto, estudiarse con estudios de imagen apropiados en busca de otra patología. Los proyectos actuales de investigación en servicios de salud están investigando el costo-beneficio de las pruebas diagnósticas de uso frecuente, incluyendo los estudios de imagen únicas y múltiples, y podrán determinar normas para la evaluación futura de la demencia. Es claro que el examen físico y neurológico cuidadoso es un procedimiento con muy buena relación costo-eficacia, y con considerable especificidad para diversas etiologías.

Se ha desarrollado un nihilismo diagnóstico interesante en cierta literatura, en la que los genetistas proyectan una actitud paternalista en relación con la necesidad de un

diagnóstico adecuado aún en ausencia de tratamientos eficaces disponibles.²³ Al desarrollarse tratamientos prácticos tanto para la enfermedad de Alzheimer como para pacientes sin Alzheimer, el valor del diagnóstico exacto se vuelve obvio, como en cualquier otra enfermedad con base genética. Ciertamente que la mayoría de los pacientes y sus familias se sienten más cómodos si cuentan con un diagnóstico de certeza. Esto les ayuda a preparar el curso de los eventos, planear estrategias de adaptación, obtener recursos externos e involucrar a los pacientes con afección mínima en su propia atención y toma de decisiones. El uso de los factores de riesgo genético en la evaluación diagnóstica es semejante al uso aceptado de la historia familiar o factores ambientales, como la lesión craneal o las exposiciones tóxicas. La diferencia consiste en que los factores de riesgo genético son mucho más exactos y pueden aplicarse a un paciente en particular y a la familia.

Tratamiento

TRATAMIENTO MEDICO

En la actualidad no existen tratamientos preventivos aceptados para la enfermedad de Alzheimer, ni agentes que se consideren eficaces en forma constante para prevenir la progresión de la enfermedad. El tratamiento sintomático puede ser muy útil, en especial en las fases tempranas de la demencia. La depresión puede ser un síntoma psiquiátrico importante en los pacientes con enfermedad de Alzheimer porque puede interferir con la función ya en si deteriorada del paciente. La depresión y la ansiedad pueden constituir un problema para los familiares y los cuidadores del paciente. Deben evitarse los medicamentos con efectos anticolinérgicos. Por lo general el tratamiento se inicia con agentes heterociclicos como nortriptilina, doxepina o desipramina. Después pueden desarrollarse alteraciones del comportamiento o psicosis, y el tratamiento con agentes neurolépticos poco potentes, como haloperidol o flufenacina, puede ser útil.

El tacrine es un inhibidor de la anticolinesterasa y fue el primer compuesto autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en los Estados Unidos. Parece tener efectos benéficos en algunos pacientes en las etapas tempranas de la enfermedad, pero también tiene efectos adversos importantes.⁶¹ El tacrine requiere de dosificación frecuente, por lo general cuatro veces al día, lo mismo que vigilancia por su toxicidad hepática.

El donepezil fue el segundo compuesto autorizado para el tratamiento del Alzheimer. También es un inhibidor de la anticolinesterasa pero tiene la ventaja de administrarse una vez al día. La toxicidad hepática no parece constituir un problema, de modo que no se requieren pruebas sanguíneas periódicas. Otros agentes anticolinesterasa se están probando en la clínica, al igual que otros compuestos. Por lo tanto, es posible que en los

próximos años se observe un cambio significativo en la terapéutica de esta enfermedad, en especial en las fases tempranas. Estos cambios enfatizarán las pruebas diagnósticas tempranas y el desarrollo de indicadores de actividad de la enfermedad o efectos terapéuticos sobre la misma. Las hipótesis sobre el papel de las placas y marañas, así como la etiología genética, sugieren también diversos caminos de intervención terapéutica.

TRATAMIENTO EN EL AMBITO FAMILIAR

Los pacientes y sus familias pueden ser ayudados en forma considerable si se pone atención a las dificultades sociales y psicológicas que hacen que la adaptación a esta enfermedad sea difícil. El personal de atención para la salud ha desarrollado estrategias de adaptación, y es un área de especial importancia continuar la investigación psicológica para manejar la pérdida progresiva de capacidad y los problemas a largo plazo, en especial debido a que la frecuencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta al envejecer la población.

Suele ser muy importante para el paciente y sus familiares realizar un diagnóstico temprano. Al inicio del padecimiento el paciente es capaz de tomar decisiones sobre su atención y disposiciones para el futuro. Con frecuencia la participación del paciente es útil no solo para él mismo, sino para los familiares y cuidadores, que de otra manera tienen que tomar decisiones dolorosas en etapas avanzadas del padecimiento. Al desarrollarse tratamientos sintomáticos más eficaces, puede anticiparse que su eficacia será más evidente en los síntomas tempranos. Por lo tanto, cada vez se emplean más en los pacientes sintomáticos las pruebas con valor predictivo positivo, como la genotipificación del APOE. Durante el curso de la atrofia cerebral los estudios de imagen seriados pueden confirmar un proceso autocatalítico. Sin embargo, estos datos requieren de varios años más de seguimiento para establecer un valor predictivo positivo en comparación con la identificación del alelo E4 en pacientes sintomáticos. Cuando las pruebas genéticas se convierten en un adyuvante común para el diagnóstico, la familia se enfrenta al dilema adicional de la información colateral. Las posibilidades de que un hermano o hijo de un paciente con enfermedad de Alzheimer que porta el E4 haya heredado también este factor de riesgo han aumentado. En las condiciones autosómico dominantes, una mutación específica puede precedir con exactitud el desarrollo de la enfermedad. Debido a que es posible portar un alelo E4 y no adquirir enfermedad de Alzheimer hasta los 100 años de edad o después, el peso colateral de la información sobre el gen de susceptibilidad es muy diferente de la predicción en el caso de las mutaciones. No se puede decir a un individuo normal con genotipo E3/E4 si desarrollará enfermedad de Alzheimer a los 55 años o nunca. Los médicos y familiares deben aprender sobre este nuevo paradigma de susceptibilidad genética. Debe hacer se un gran esfuerzo para demostrar el valor de las pruebas de polimorfismo genético para el diagnóstico de los pacientes con deterioro

cognitivo a pesar de la falta de información para la predicción individual en personas asintomáticas. Debido a que la genotipificación APOE representa el primer polimorfismo de susceptibilidad que se usa para una enfermedad común, el contexto epidemiológico de esta información, más que el paradigma estándar de las mutaciones genéticas dominantes, es poco apreciado en la comunidad médica. Debe aumentarse la educación para los médicos y las familias, y esto debe constituir parte importante del manejo.

Los familiares deben conocer los recursos disponibles en la comunidad. En los Estados Unidos existen más de 250 capítulos de Asociaciones para Alzheimer locales, con acceso directo a gran variedad de servicios. En muchas comunidades existen grupos de apoyo para padres, esposos, hijos y cuidadores. Pueden existir unidades de atención diurna y otros tipos de asistencia. También existen servicios de enfermería, en especial para los pacientes con enfermedad más avanzada, dentro de las unidades para atención del Alzheimer y otros programas especiales, de modo que el costo de un servicio de enfermería o asilo final sea menos oneroso. Al crecer el número de pacientes con Alzheimer, la importancia de los recursos financieros y emocionales para la familia también aumenta.

En los servicios de la comunidad se desarrollan estrategias para una mejor adaptación a las necesidades de cada paciente y su familia. El comportamiento agresivo de los pacientes hacia sus cuidadores puede mejorar en un ambiente calmado y si la atención se enfoca a otros aspectos. La molestia de la familia respecto a las actitudes negativas del paciente se vuelve menos grave cuando los cuidadores saben que no están solos y que otras personas se enfrentan a problemas semejantes.

Las actitudes potencialmente peligrosas deben modificarse en forma adecuada. Por ejemplo, el cocinar puede aumentar el riesgo de un incendio si el paciente se olvida de apagar los quemadores. Esta actividad puede continuar si el paciente es acompañado y vigilado durante la misma. El vagabundeo es muy común, y puede evitarse cerrando las puertas o proporcionando un ambiente confortable con límites bien establecidos. La Asociación de Alzheimer de los EUA, con el apoyo de donadores voluntarios, ha iniciado un programa de seguridad en el que los pacientes deben usar un brazalete con información que les identifica en caso que se pierdan. Existen materiales educativos sobre las actitudes negativas, de modo que las familias puedan aprender sobre los problemas potenciales antes de que los sufran .

También existen muchos folletos y publicaciones periódicas sobre los problemas asociados a la atención de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La Asociación de Alzheimer es la más grande de su tipo dedicada a la investigación y a aspectos de atención al paciente. Proporciona una serie de folletos que hablan sobre los problemas legales, médicos, sociales y de otro tipo. La Asociación de Alzheimer cuenta con una dirección en

Internet (<http://www.alz.org/>) para difundir información sobre la enfermedad de Alzheimer, los capítulos locales y la disponibilidad de recursos. Las familias y el personal médico encontrarán aquí información actualizada. Puede obtenerse más información en la oficina nacional de la asociación (919 North Michigan Avenue, Suite 1000, Chicago, IL 60611-1676; el número sin costo para llamar dentro de los Estados Unidos es 800-272-3900).

CONCLUSION

La investigación sobre la enfermedad de Alzheimer se ha diversificado, permitiendo adelantos en el análisis genético que han producido múltiples hipótesis nuevas respecto a los mecanismos de patogenia, con investigadores que defienden en forma apasionada cada una de ellas. Con el descubrimiento de otros genes de susceptibilidad y autosómico dominantes, se generarán nuevas hipótesis que brindarán esperanza para descubrir o diseñar compuestos preventivos y terapéuticos.

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer. Adaptada de Apolipoprotein E and Alzheimer Disease, por A.D. Roses, en Scientific American Science and Medicine 2:16, 1995 © 1995 Scientific American, Inc. Reservados todos los derechos. Figura 2 Marcia Kammerer. Modificado de Rapidly Progressing Atrophy of Medial Temporal Lobe in Alzheimer Disease, por K.A. Jobst, A.D. Smith, M. Szatmari y cols, en Lancet 343:829, 1994. Usado con autorización. Figura 3 de Preclinical evidence of Alzheimers Disease in Persons Homozygous for the E4 Allele for Apolipoprotein E, por E.M. Reiman, R.J. Caselli, L.S. Yun y cols, en New England Journal of Medicine 334:752,1996. Usado con autorización.

Bibliografía

- 1. Cummings JL, Benson DF: Dementia: a Clinical Approach, 2nd ed. Butter-worth-Heinemann, Stoneham, Massachussets, 1992**
- 2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34:939, 1984**

- 3. Roses AD: Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. Annu Rev Med 47:387, 1996**
- 4. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375:754,1995**
- 5. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, et al: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349:704, 1991**
- 6. Rogaev E, Sherrington R, Rogaeva EA, et al: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376:775, 1995**
- 7. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al: A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. Science 269:970,1995**
- 8. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, et al: Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet 48:1034,1991**
- 9. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al: Apolipoprotein E: high avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 90:1977, 1993**
- 10. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al: Association of apolipoprotein E allele E4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 43:1467, 1993**
- 11. Weisgraber KH: Apolipoprotein E: structure-function relationships. Adv Protein Chem 45:249, 1994**
- 12. 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 261:921, 1993**

- 13.** Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 7:180, 1994
- 14.** Roses AD: Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression: J-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 53:429, 1994
- 15.** Ueki A, Kawano M, Namba Y, et al: A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset non familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 163:166, 1993
- 16.** Maestre G, Ottman R, Stem Y, et al: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol* 37:254, 1995
- 17.** Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al: Apolipoprotein E, survival in Alzheimer's disease patients, and the competing risks of death and Alzheimer's disease. *Neurology* 45:1323, 1995
- 18.** Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al: Rapidly progressing atrophy of medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Lancet* 343:829, 1994
- 19.** Small GW, Mazziotta JC, Collins MT, et al: Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 273: 942, 1995
- 20.** Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, et al: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the E4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 334:752, 1996
- 21.** Roses AD: Apolipoprotein E genotyping in differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38:6, 1995
- 22.** Consensus statement: apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet* 347:1091, 1996

- 23.** Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. JAMA 274:1627, 1995
- 24.** Bird TD: Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer disease: a cautionary view (editorial). Ann Neurol 38:2, 1995
- 25.** Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer disease in memory-impaired individuals. JAMA 273:1274, 1995
- 26.** Saunders AM, Hulette C, Welsh-Bohmer KA, et al: Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. Lancet 348:90, 1996
- 27.** Kakulas BA, Wilton SD, Fabian V A, et al: Apolipoprotein-E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's disease in an autopsy confirmed series. Lancet 348:483, 1996
- 28.** Smith AD, Jobst KA, Johnston C, et al: Apolipoprotein-E genotyping in diagnosis of Alzheimer's disease, Lancet 348:483, 1996
- 29.** Roses AD: The predictive value of APOE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: data from three independent series, Proceedings of the Fifth International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders, 1996, Osaka, Japan
- 30.** Welsh-Bohmer KA, Gearing M, Saunders AM, et al. Apolipoprotein E genotypes in a neuropathological series from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) (submitted for publication)
- 31.** Selkoe DJ: Alzheimer's disease: a central role for amyloid. J Neuropathol Exp Neurol 53:438, 1994
- 32.** Rebeck GW, Harr SD, Strickland DK, et al: Multiple, diverse senile plaque-associated proteins are ligands of an apolipoprotein E receptor, the β 2 macroglobulin receptor/low-density-lipoprotein receptor-related protein. Ann Neurol 37:211, 1995

33. Roses AD: Perspective: on the metabolism of apolipoprotein E and the Alzheimer diseases. *Exp Neurol* 132:149, 1995
34. Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease, *Brain Res* 541:163, 1991
35. Goedert M, Strittmatter WJ, Roses AD: Alzheimer's disease: risky apolipoprotein in brain. *Nature* 372:45, 1994
36. Yankner BA: Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease, *Neuron* 16:921, 1996
37. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, et al: Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments' abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron* 8:159, 1992
38. Mandelkow EM, Biernat J, Drewes G, et al: Microtubule-associated protein tau, paired helical filaments, and phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci* 695:209, 1993
39. Kosik KS: Tau protein and neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 4:171, 1990
40. Braak H, Braak E: The human entorhinal cortex' normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res* 15:6, 1992
41. Ohm TG, Kirca M, Bohl J, et al: Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. *Neuroscience* 66:583, 1995
42. Strittmatter WJ, Burke JR, DeSerrano VS, et al: Protein:protein interactions in Alzheimer disease and CAG triplet repeat diseases. *Cold spring Harbor symposium*, 1996 (in press)

43. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al: Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid β peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:8098, 1993
44. Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, et al: Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11183, 1994
45. Huang DY, Goedert M, Jakes R, et al: Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with the microtubule-associated protein MAP2c: implications for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 182:55, 1994
46. Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, et al: Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 264:850, 1994
47. Nathan BP, Chang K-C, Bellosta S, et al: The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization. *J BiolChem* 270:19791, 1995
48. Holtzman DM, Pitas RE, Kilbridge J, et al: Low density lipoprotein receptor-related protein mediates apolipoprotein E-dependent neurite outgrowth in a central nervous system-derived neuronal cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:9480, 1995
49. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al: Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 30:572, 1991
50. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9649, 1993
51. Rebeck GW, Reiter Js, strickland DK, et al: Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 11:575, 1993

52. Xu P-T, Schmechel D, Rothrock-Christian T, et al: Human apolipoprotein E2, E3 and E4 isoform specific transgenic mice: human-like pattern of neuronal immunoreactivity in central nervous system not observed in wild type mice. *Neurobiol Dis* (in press)
53. Robertson T, Dutton Ni Martins R, et al: Early deposition of β -amyloid protein in brains of apoE deficient mice. *Nature Medicine* (submitted for publication)
54. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al: Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of β -amyloid protein. *N Engl J Med* 333:1242, 1995
55. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, et al: Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 125:163, 1994
56. Huang DY, Weisgraber KH, Goedert M, et al: ApoE3 binding to tau tandem repeat I is abolished by tau serine262 phosphorylation. *Neurosci Lett* 192:209, 1995
57. Masliah E, Mallory M, Ge N, et al: Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Exp Neurol* 136:107, 1995
58. Martin JB: Molecular genetics in neurology. *Ann Neurol* 34:757, 1993; 35:254, 1994
59. Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, et al: Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 45:788, 1995
60. Nitsch RM, Rebeck GW, Deng M, et al: Cerebrospinal fluid levels of amyloid β -protein in Alzheimer's disease: inverse correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 37:512, 1995
61. Poirier J, Delisle M-C, Quirion R, et al: Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:12260, 1995

Figuras

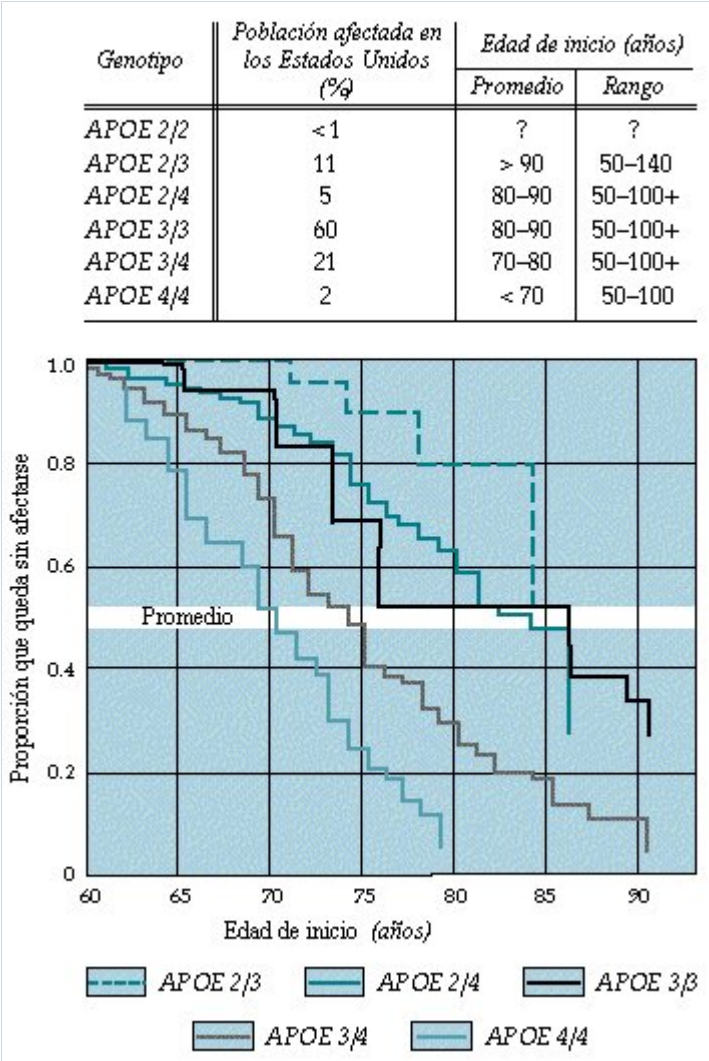


Figura 1 Edad de inicio y genotipo APOE Distribución de la edad de inicio como una función de las formas autosómico dominantes de la enfermedad de Alzheimer y los genotipos APOE . Se representa la proporción de cada genotipo que no se afecta en función de la edad. La edad promedio de inicio para el APOE 4/4 es menor de 70 años, mientras que la del APOE 2/3 es mayor de 90. Cada genotipo representa una proporción diferente de la población. No se demuestra el APOE 2/2 porque representa menos del 0.5 por ciento de la población, y solo un individuo control tuvo este genotipo.

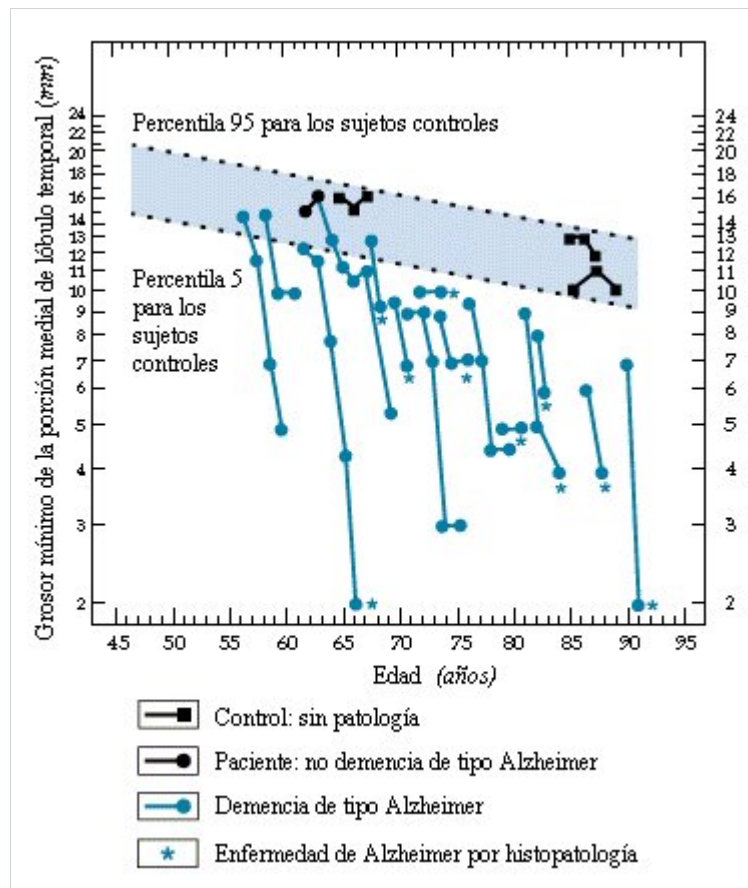


Figura 2 Velocidad de atrofia del lóbulo temporal Magnitud de la atrofia de la porción medial del lóbulo temporal en sujetos individuales. Los puntos conectados representan valores secuenciales para personas con diagnóstico clínico de probable enfermedad de Alzheimer, confirmación histopatológica de ésta, y de tres sujetos controles en la autopsia. Las líneas punteadas indican los límites de predicción para la atrofia según la edad en una población de 75 sujetos controles. La velocidad promedio de atrofia en 47 individuos controles fue de 1.5 por ciento por año, y para 20 personas con enfermedad de Alzheimer confirmada, fue de 15.1 por ciento.

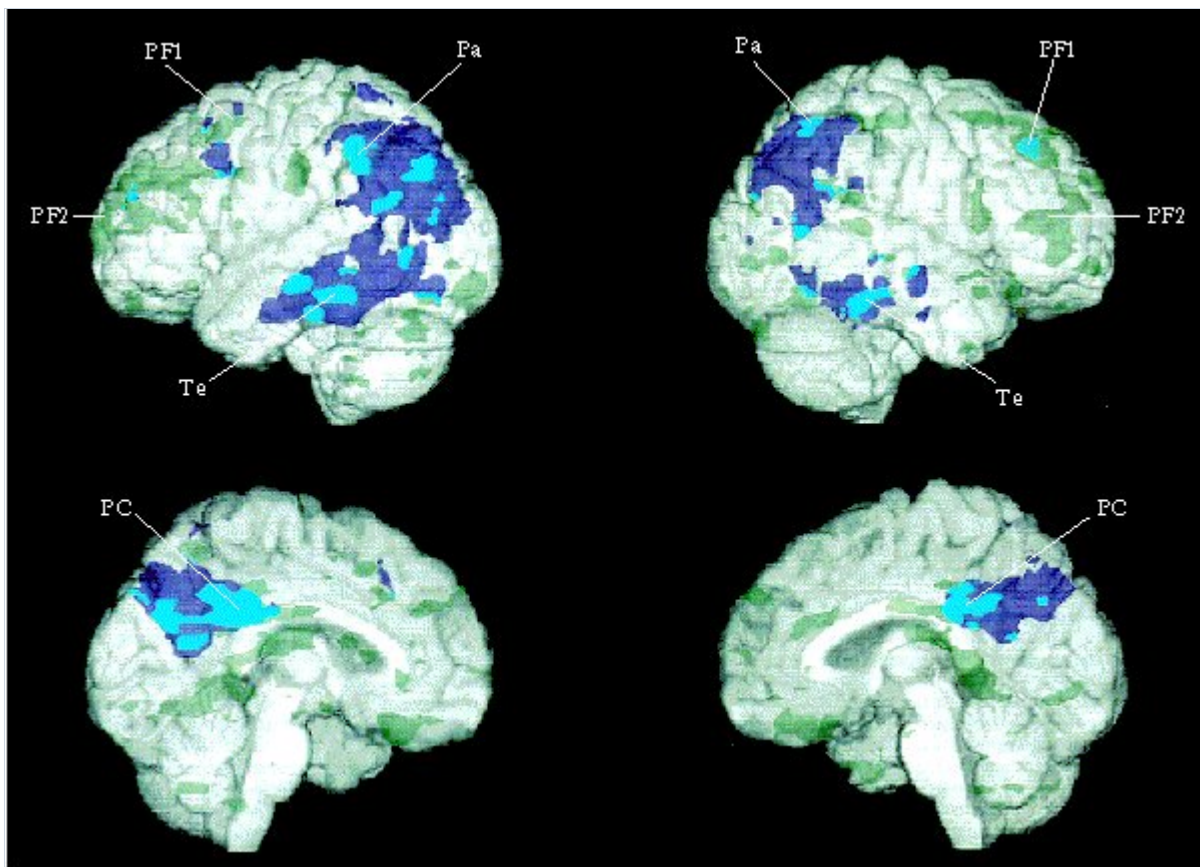


Figura 3 Metabolismo de la glucosa cerebral: TEP Mapa con proyección de superficie tridimensional superpuesta en una imagen compuesta de tomografía de emisión de positrones (TEP) del metabolismo de la glucosa cerebral en 11 homocigotos E4 y 22 sujetos controles y en 37 pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. En morado se indican las regiones en las que el metabolismo de la glucosa se redujo en forma significativa solo en el grupo con probable enfermedad de Alzheimer. El azul indica las regiones en las que se redujo el metabolismo de la glucosa en forma significativa tanto en los homocigotos E4 como en los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. El verde indica las regiones en las que se redujo en forma significativa el metabolismo de la glucosa solo en los homocigotos E4. Pa es lóbulo parietal, PF1 y PF2 son regiones prefrontales, Te es lóbulo temporal, PC es cíngulo posterior. Las vistas son lateral izquierda (arriba a la izquierda), medial izquierda (abajo a la izquierda), lateral derecha (arriba a la derecha) y medial derecha (abajo a la derecha).

XII EPILEPSIA

DR. L. JAMES WILLMORE

DR. JAMES A. FERRENDELLI

Definición

Las crisis convulsivas son descargas temporales, paroxísticas y sincrónicas de grupos de neuronas en el cerebro. Aunque se consideran anormales, las crisis convulsivas pueden ocurrir en tejido cerebral tanto normal como anormal. Las manifestaciones clínicas de las crisis dependen de la localización y tamaño del grupo de neuronas que participan en la descarga convulsiva, además de la duración de la descarga. Las crisis convulsivas pueden ser causadas por una alteración temporal de la función cerebral causada por diversas causas como hipoglucemia, hiponatremia y toxicidad por medicamentos. En estos casos el individuo tiene solo una o algunas pocas crisis, y el tratamiento del padecimiento de base corrige el trastorno convulsivo.

La epilepsia se define como crisis recurrentes y puede deberse a factores congénitos o adquiridos. La epilepsia adquirida es resultado de una alteración neurológica crónica, con frecuencia estática, que ha producido una cicatriz en la corteza cerebral. Alrededor del 10 por ciento de la población tendrá una o varias crisis convulsivas durante su vida, y ocurre epilepsia en el uno a dos por ciento de la población. Las crisis convulsivas son el trastorno neurológico más común, y puede ocurrir a cualquier edad. La incidencia de epilepsia es alta en la infancia, pero disminuye durante la niñez, es muy baja en la adolescencia y la edad adulta y aumenta mucho en los ancianos.

Clasificación

Se han usado varias clasificaciones para las crisis convulsivas, y esto creó confusión importante en relación con los tipos de crisis. En 1981 la Liga Internacional contra la Epilepsia propuso una clasificación basada en criterios clínicos y electroencefalográficos [ver tabla 1]. Esta clasificación es muy aceptada y divide a las crisis en tres categorías principales: crisis parciales, crisis generalizadas y no clasificadas.¹

Tabla 1 Clasificación internacional de las crisis epilépticas*

Crisis parciales (focales, locales)

- Crisis parciales simples (no hay deterioro de la conciencia)
- Signos motores
- Síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales
- Síntomas o signos autonómicos
- Síntomas psíquicos
- Crisis parciales complejas (con deterioro de la conciencia)
- Crisis parcial simple seguida de deterioro de la conciencia
- Deterioro de la conciencia desde el inicio
- Crisis parciales que evolucionan a crisis generalizadas (tónicas, clónicas o tónico-clónicas)
- Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
- Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
- Crisis parciales simples que evolucionan a parciales complejas y después a generalizadas

Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

- Crisis de ausencia
- Típicas (mirada fija breve, parpadeo, no emoción)
- Atípicas (asociadas con movimiento)
- Crisis mioclónicas
- Crisis clónicas
- Crisis tónicas
- Crisis tónico-clónicas
- Crisis atónicas

Crisis epilépticas no clasificadas

* De la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.¹

CRISIS PARCIALES

Las crisis parciales pueden ser simples o complejas.² Una crisis convulsiva que comienza en una región de la neocorteza que controla el movimiento o la sensación puede causar

manifestaciones motoras o inducir experiencias sensoriales según la función de la estructura en donde se origina. Si el paciente permanece consciente la crisis se clasifica como parcial simple. Sin embargo, si la descarga focal afecta regiones cerebrales relacionadas con el estado de alerta o si la crisis se generaliza lo suficiente para causar pérdida de la conciencia del paciente, la crisis se clasifica como parcial compleja.

Las crisis parciales simples pueden originarse de cualquier región neocortical . El espectro varía desde la mioclonía local de una extremidad o región de la mano o cara hasta experiencias sensoriales como ver manchas o líneas de colores, como ocurre con las descargas en la corteza visual primaria. Una crisis parcial simple puede causar síntomas que el paciente reconoce, conocidos con frecuencia como aura.³ La crisis parcial puede diseminarse para volverse compleja o incluso tónico-clónica generalizada. Los pacientes con crisis parciales complejas pierden la conciencia independiente de la experiencia que haya precedido a la crisis. Aunque el nivel de conciencia del paciente es un elemento clave en la definición, esta información puede ser difícil de obtener. Durante el estado de conciencia alterada los pacientes pueden ser incapaces de obedecer órdenes o interactuar con el medio exterior, así como de recordar los eventos que ocurrieron durante la crisis. La diferenciación entre una crisis parcial simple o compleja puede depender de un observador, con frecuencia un familiar. Aunque el paciente puede opinar, el reporte de un testigo es un aspecto importante para asegurarse que la clasificación es la adecuada. Por ejemplo, un paciente puede perder la capacidad de hablar durante una crisis que se origine en la corteza temporal, frontal o parietal dominante. Sin embargo, al observar que el paciente obedece órdenes durante la crisis o recuerda información verbal específica, puede determinarse que un paciente está manteniendo el conocimiento a pesar de la impresión obtenida durante la crisis.

Las crisis parciales complejas suelen comenzar con detención del movimiento y la mirada en blanco. Pueden ocurrir automatismos como movimientos simples de la mano o actitudes oroalimentarias como movimientos de saborear o deglutir, así como repeticiones verbales al inicio o durante la crisis. Si el paciente está realizando alguna tarea compleja al inicio de la crisis, puede continuar con ella, aunque la exactitud del comportamiento disminuirá. Son puntos clave la duración de la crisis, porque la mayoría de las crisis parciales complejas duran solo algunos minutos, y la característica estereotipada del comportamiento. Una crisis se considera estereotipada cuando los comportamientos son los mismos o semejantes en todas. Al final de la crisis el paciente puede presentar confusión momentánea, fatiga o desorientación. Esta alteración tiene gran importancia diagnóstica y debe investigarse con preguntas dirigidas. Los efectos postictales distinguen a una crisis parcial compleja de lóbulo temporal de una crisis de ausencia, porque en la segunda el paciente no tiene síntomas postictales.⁴

Las crisis convulsivas parciales simples y complejas pueden generalizarse en forma

secundaria y causar una convulsión tónico-clónica. Es común que la descarga focal se disemine de un área local a todo el cerebro, aunque la mayoría de las crisis parciales no se generalizan en forma secundaria. Debido a que es posible que los testigos o el paciente no noten la manifestación focal de una crisis que es secundariamente generalizada, es mejor asumir de una crisis tónico clónica recién diagnosticada se originó en un foco hasta que no se demuestre lo contrario.⁵ Las crisis tónico clónicas de reciente inicio en el adulto obligan a excluir una lesión focal, como un tumor, infarto o infección cerebral.

CRISIS GENERALIZADAS

Las crisis generalizadas causan un espectro de alteración que va desde el patrón no convulsivo de una simple ausencia hasta mioclonías y crisis tónico-clónicas generalizadas.⁶ Las crisis de ausencia, parte de un síndrome epiléptico que inicia en la infancia, son breves, suelen durar 10 segundos o menos. El paciente no tiene aura y cuando la crisis termina no existen efectos postictales. El paciente detiene su actividad y deja la vista fija. En ocasiones existe una manifestación clónica leve como parpadeo sutil de los párpados o cambios en el tono postural. Los pacientes con crisis de ausencia tienen un patrón electroencefalográfico característico de descargas generalizadas espiga onda a velocidad de 3/seg. Esta alteración del EEG se activa al forzar la respiración. Por lo demás, los pacientes tienen función neurológica e intelectual normales. Las crisis de ausencia atípicas difieren de las simples porque inician a edad más temprana, el EEG de base es anormal y las descargas son más lentas de 3/seg. Estos pacientes pueden tener también crisis atónicas y mioclónicas y sufrir retraso mental.

Los movimientos motores de las mioclonías se manifiestan como contracciones breves de un músculo o grupo de músculos específico. Las mioclonías hipnagógicas son comunes y normales. Las mioclonías focales pueden ser causadas por lesiones destructivas del tallo cerebral o la médula espinal. La enfermedad metabólica, la hipoxia, los procesos tóxicos y las infecciones pueden causar mioclonías focales o difusas. Las mioclonías asociadas con epilepsia suelen ser simétricas, y éstas son un componente de varios síndromes epilépticos y ocurren antes o como parte de las crisis tanto de ausencia como tónico-clónicas generalizadas. Un síndrome importante que debe identificarse es el de la epilepsia mioclónica juvenil porque se trata en forma específica con ácido valproico. Los pacientes con este síndrome tienen mal pronóstico si se suspende el tratamiento, por lo que deben recibirlo de por vida.⁷ Las crisis mioclónicas pueden ser causadas por otros trastornos además de la disfunción cerebral primaria, incluyendo enfermedades metabólicas o trastornos cerebrales genéticos como la enfermedad de Lafora.

Las crisis atónicas causa pérdida súbita del tono postural, en ocasiones con caídas y traumatismos de la cabeza o resto del cuerpo. Este tipo de crisis suelen ser refractarias a tratamiento y con frecuencia se asocian con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Las convulsiones son el tipo más común de crisis generalizadas. Se caracterizan por pérdida de la conciencia asociada con apnea y contracturas violentas de la musculatura del tronco y las extremidades. Con frecuencia los pacientes tienen traumatismo oral e incontinencia vesical. Durante la crisis aumentan la salivación, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La mayoría de las convulsiones generalizadas comienzan con una fase tónica, en la que existe contracción sostenida de todos los músculos con extensión de las extremidades inferiores y flexión o extensión de las superiores. Esta fase dura varios segundos y es seguida de una fase clónica, en la que se presentan contracciones rítmicas de las extremidades que comienzan con movimientos de alta frecuencia y poca amplitud y después disminuyen gradualmente en frecuencia en un periodo de varios segundos a minutos. Algunos pacientes solo tienen crisis tónicas o clónicas. Puede observarse una secuencia de movimientos clónicos, tónicos y clónicos de nuevo en los pacientes con crisis generalizadas primarias. Después de que ceden las contracciones musculares violentas, el paciente entra en una fase postictal, en la que se restablece la respiración y la falta de respuesta es seguida de recuperación gradual del estado de conciencia. El paciente puede permanecer confuso por algunos minutos y referir después dolor muscular y cefalea. Esta secuencia es estereotipada, independientemente de la causa. Si no se encuentra una causa estructural, la convulsión se considera como idiopática o generalizada primaria. Si la convulsión es precedida por una crisis parcial se dice que es una convulsión generalizada en forma secundaria.

SINDROMES EPILEPTICOS

En 1989 la Liga Internacional contra la Epilepsia reconoció que muchos pacientes con crisis convulsivas tienen alteraciones cerebrales que afectan su calidad de vida en forma independiente a la epilepsia. Esta clasificación⁶ reconoce que un síndrome epiléptico incluye no solo el comportamiento durante la crisis, sino también los cambios EEG, el desarrollo mental y motor del paciente y la historia familiar [ver tabla 2]. Debido a que el repertorio de manifestaciones convulsivas es limitado o estereotipado, pueden encontrarse tipos similares de crisis como componentes de varios síndromes con pronósticos muy diversos. La definición de un síndrome específico de epilepsia con frecuencia requiere de evaluaciones repetidas, valoración del desarrollo y revisión de las respuestas al tratamiento. Los síndromes se consideran benignos o progresivos. Estos términos se aplican generalmente para referirse a la evolución final de la función intelectual y la supervivencia. Aunque algunas crisis sindromáticas son benignas en relación con su impacto sobre la función intelectual, puede requerirse tratamiento de por vida con fármacos antiepilépticos. A continuación se describen cinco síndromes epilépticos comunes.

Tabla 2 Clasificación internacional de la epilepsia, síndromes epilépticos y trastornos convulsivos relacionados*

Epilepsia relacionada con la localización (focal, local, parcial)+	Idiopática • Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales • Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales • Epilepsia primaria de lectura Sintomática • Epilepsia del lóbulo temporal • Epilepsia del lóbulo frontal • Epilepsia del lóbulo parietal • Epilepsia del lóbulo occipital • Epilepsia parcial continua progresiva crónica Criptogénica (al parecer sintomática pero de causa desconocida) • Epilepsia del lóbulo temporal • Epilepsia del lóbulo frontal • Epilepsia del lóbulo parietal • Epilepsia del lóbulo occipital • Epilepsia parcial continua progresiva crónica
Epilepsias generalizadas	Idiopática • Convulsiones neonatales benignas (familiares y no familiares) • Epilepsia mioclónica benigna en la infancia • Epilepsia de ausencias infantil • Epilepsia mioclónica juvenil • Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas al despertar Sintomática • Etiología inespecífica • Encefalopatía mioclónica temprana • Encefalopatía epiléptica infantil temprana con estallido de supresión • Otras epilepsias sintomáticas generalizadas Criptogénica • Síndrome de West (espasmos infantiles) • Síndrome de Lennox-Gastaut • Epilepsia con crisis mioclónicas • Epilepsia con ausencias mioclónicas • Síndromes específicos (estados patológicos en los que las crisis son la característica de presentación o dominante)
Epilepsias no determinadas	Características generalizadas y focales • Crisis neonatales • Epilepsia mioclónica severa de la infancia • Epilepsia con ondas de espiga continuas durante la fase de sueño de ondas lentas • Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) Otras epilepsias indeterminadas sin características generalizadas o focales

Síndromes especiales	Crisis relacionadas con la situación • Convulsiones febriles • Crisis aisladas o estado epiléptico Crisis causadas por un evento agudo o tóxico, como alcohol o sobredosis de medicamentos, eclampsia o hipoerglucemia

* De la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.⁶

+El síndrome se define por el tipo de crisis y otras características clínicas, incluyendo la localización anatómica y la etiología.

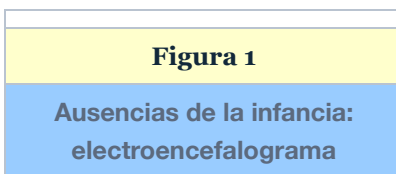
Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales

Este síndrome común se caracteriza por crisis motoras hemifaciales que son breves, parciales, por lo general nocturnas y en ocasiones generalizadas. Los pacientes tienen también síntomas neurosensoriales como fasciculaciones faciales y parestesias de la lengua. El desarrollo de estos pacientes es normal, sin cambios focales en los estudios contrastados de cerebro. El EEG muestra activación durante el sueño de espigas centrotemporales de alto voltaje con una configuración truncada y una onda lenta característica. Se presenta remisión completa en más del 90 por ciento de los pacientes hacia la mitad de la adolescencia.⁸

Ausencias infantiles

Se calcula que la prevalencia de las ausencias infantiles es de dos a ocho por ciento.⁹ Las alteraciones características del EEG de descargas espiga onda a 3/seg ocurren sobre un patrón basal normal [ver figura 1].¹⁰ Aunque se han reportado remisiones hasta en el 80 por ciento de los casos, el seguimiento a largo plazo muestra que el desarrollo de crisis tónico-clónicas reduce el número de pacientes que logran una remisión sin medicamentos. Solo el 30 por ciento de los pacientes con ausencia tienen resolución completa sin medicamentos antiepilépticos si presentan crisis tónico-clónicas generalizadas. La evolución tampoco es muy optimista para los pacientes que tienen más de 15 años de edad o con más de 15 años de evolución.¹¹ La remisión es más frecuente cuando la enfermedad es más reciente, lo que implica la necesidad de identificar pronto a los pacientes e instituir el tratamiento de inmediato. Los factores asociados con un buen pronóstico son un coeficiente de inteligencia (IQ) normal e historia negativa de crisis tónico-clónicas generalizadas por desgracia, estas últimas complican la evolución de las crisis de ausencia en alrededor del 50 por ciento de los pacientes.¹² Los factores de riesgo para el desarrollo de crisis tónico-clónicas incluyen edad de inicio más tardía, dificultad para controlar las crisis de ausencia con los medicamentos y actividad basal anormal en el

EEG.^{10,13} Antes del desarrollo de medicamentos de amplio espectro algunos pacientes recibían un medicamento adicional para prevenir las crisis tónico-clónicas.



Este enfoque de tratamiento dual ha sido sustituido por el uso del valproato, un medicamento de amplio espectro con eficacia combinada contra crisis tanto de ausencia como tónico-clónicas. La discusión del tratamiento con los padres y los pacientes debe incluir el informarles sobre la posibilidad de desarrollar crisis tónico-clónicas.¹⁴

Epilepsia mioclónica juvenil

Los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tienen contracciones mioclónicas características, crisis generalizadas tónico-clónicas, historia familiar de crisis convulsivas y fotosensibilidad en el EEG. Entre los precipitantes de las crisis se incluyen la privación de sueño, el estrés y el uso de alcohol. Las mioclonías son más importantes por la mañana y pueden afectar los músculos grandes de las extremidades inferiores. Es importante realizar un diagnóstico correcto porque las crisis suelen controlarse bien con valproato. El pronóstico para una función intelectual normal suele ser bastante bueno, sin embargo, para la remisión sin medicamentos es malo.^{11,15}

Epilepsia parcial continua crónica progresiva

Los pacientes con crisis parciales o alteraciones cerebrales focales pueden presentar crisis focales continuas. El EEG muestra espigas focales continuas y ondas lentas. El pronóstico se relaciona con la lesión patológica subyacente y no suele asociarse con progresión clínica. La forma infantil (encefalitis de Rasmussen) comienza con crisis focales que afectan los sistemas motores y después progresan para provocar deficiencias motoras y deterioro mental.^{8,16} También se han reportado casos de esta forma rara de encefalitis en adultos.

Epilepsia mioclónica severa de la infancia

Aunque las crisis mioclónicas generalizadas o focales son características de varios síndromes de la infancia, la observación de disfunción neurológica progresiva con deterioro de los sistemas visual o motor piramidal o extrapiramidal identifica a los pacientes con esta forma de epilepsia mioclónica.¹⁷ Las causas incluyen enfermedad de

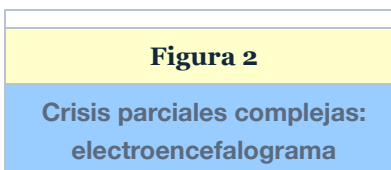
Unvericht-Lundborg, Lafora, lipofuscinosis neuronal ceroid, sialidosis y encefalomiopatía mitocondrial.¹⁸ Debido a que los síndromes de la infancia benignos en ocasiones son difíciles de diferenciar de las crisis mioclónicas progresivas, es importante realizar exámenes repetidos con evaluación de la función neurológica. La evolución depende de la enfermedad subyacente, las epilepsias mioclónicas progresivas son fatales.

Evaluación diagnóstica

Aunque la historia clínica del paciente constituye la base para la caracterización de las crisis convulsivas, se requieren varios estudios de laboratorio para establecer el diagnóstico, esquema de tratamiento y pronóstico.

ELECTROENCEFALOGRAFIA

Un EEG es una imagen gráfica o electrónica de la actividad fisiológica cerebral amplificada registrada en electrodos colocados en el cráneo del paciente con una distribución ya establecida. Los patrones convulsivos focales o generalizados que interrumpen la actividad de base confirman el diagnóstico de epilepsia. La utilidad diagnóstica de un EEG mejora si el paciente es preparado con privación de sueño, de modo que ocurra sueño natural durante el estudio, ya que éste aumenta la actividad epileptiforme. Los pacientes con crisis parciales que se originan en estructuras de la porción media del lóbulo temporal con frecuencia tienen un EEG normal al inicio del estudio. Se requieren varios EEG para confirmar el diagnóstico. Los patrones diagnósticos incluyen espigas agudas focales, ondas o complejos espiga-onda [ver figura 2]. Las alteraciones generalizadas varían desde supresión momentánea de los ritmos de base hasta racimos de espigas rápidas múltiples, o al patrón clásico de descargas espiga-onda con frecuencia de 3/seg, característico de las ausencias.



IMAGEN

Debido a que la epilepsia es un síntoma, en la evaluación diagnóstica debe buscarse alguna enfermedad susceptible de tratamiento. Los estudios de la estructura cerebral, incluyendo la tomografía computada y la resonancia magnética, tienen utilidad y aplicaciones diferentes, dependiendo de la edad del paciente al inicio de la epilepsia. La mayoría de los pacientes con epilepsia que tienen un IQ normal y patrones basales

normales en el EEG tendrán imágenes estructurales normales en la IRM cerebral. Sin embargo, se encuentran alteraciones en la IRM en alrededor de la mitad de los pacientes con crisis parciales complejas originadas en el lóbulo temporal. En los adultos con epilepsia de reciente inicio y crisis focales o generalizadas debe usarse la IRM para tratar de definir la causa. Por ejemplo, el 19 por ciento de los pacientes entre 18 y 50 años de edad pueden tener tumores cerebrales, con crisis convulsivas como manifestación clínica inicial.¹⁹ Otras lesiones que causan crisis convulsivas en este grupo de edad incluyen malformaciones arteriovenosas, infección intracraneal e infarto cerebral. El volumen del hipocampo puede evaluarse con la IRM. Aunque se encuentra esclerosis media temporal en alrededor del 15 por ciento de los pacientes con crisis parciales complejas originadas en este lóbulo, se observa atrofia focal de la formación del hipocampo en por lo menos el 60 por ciento de los casos.²⁰

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés, n. del t.) demuestra reducción del flujo sanguíneo en la región en que se origina la crisis en algunos pacientes. La certeza diagnóstica mejora al inyectar el isótopo del SPECT durante una crisis parcial compleja. La tomografía de emisión de positrones es un estudio adyuvante importante en pacientes seleccionados y revela hipometabolismo ictal en el 70 a 79 por ciento de los pacientes con crisis parciales complejas originadas en el lóbulo temporal.²¹

Diagnóstico diferencial

Aunque las alteraciones súbitas en la función neurológica son características de las crisis convulsivas, también ocurren cuando las estructuras craneales dejan de recibir el aporte adecuado de glucosa u oxígeno. La ausencia de perfusión cerebral adecuada provoca pérdida de la conciencia. La disfunción cardíaca por falla de la pared miocárdica, bloqueo de rama, bloqueo auriculoventricular y taquicardia paroxística, disminuirá el gasto cardíaco y causarán síncope. Si el paciente queda en posición horizontal, con el corazón en el mismo plano que el cerebro, la perfusión cerebral se restablece. Sin embargo, algunos observadores mantienen al paciente en posición erecta, lo que prolonga la interrupción de la circulación cerebral. Pueden ocurrir movimientos convulsivos o incluso tónico clónicos durante la interrupción prolongada de la perfusión cerebral.

La alteración para mantener la resistencia vascular periférica suele ser de tipo insidioso, y por lo general se debe a neuropatía autonómica que complica a la neuropatía periférica, la diabetes mellitus o el síndrome de Shy-Drager. El espectro de síntomas de la hipotensión ortostática varía de vértigo a síncope. Algunos medicamentos causan alteraciones en el tono vascular periférico, provocando síntomas de tipo ortostático como alteración de la conciencia. En cualquier paciente con alteración de la conciencia se requiere revisar el tratamiento farmacológico y la historia clínica para detectar la inducción postural de los

síntomas.

La disfunción sensorial o motora puede ser causada por eventos isquémicos temporales. Estos pueden deberse a enfermedad vascular embólica cerebral, lesión extracraneal de la arteria carótida o basilar, o incluso migraña. La enfermedad metabólica, en especial la alteración del metabolismo de la glucosa que amerita tratamiento con insulina, puede causar hipoglucemia.

Como en otros aspectos del diagnóstico de epilepsia, la historia clínica es la clave para el diagnóstico diferencial. Todos los pacientes que inician con una crisis convulsiva deben someterse a estudios de escrutinio bioquímico y celular. Estos deben incluir un perfil químico de glucosa, nitrógeno de urea, electrolitos y niveles circulantes de enzimas hepáticas. La biometría hemática puede sugerir una infección, alteración plaquetaria o anemia. Debe realizarse punción lumbar con estudios de líquido cefalorraquídeo si está indicado o en caso de duda clínica. Está indicado realizar punción lumbar si el paciente tiene fiebre o presenta alteraciones en la función cognitiva, por ejemplo cambios de comportamiento que puedan atribuirse a un proceso encefalopático. Este estudio se realizará después de excluir la presencia de una masa intracraneana o de aumento en la presión intracraneal.

Un problema común es la ocurrencia de pseudocrisis. Alrededor del 20 por ciento de los pacientes que ingresan a unidades de vigilancia de epilepsia para evaluación diagnóstica tienen alteraciones episódicas en el comportamiento que no son causadas por disfunción fisiológica del cerebro. Aunque el término pseudocrisis es apropiado para la codificación diagnóstica y la comunicación entre médicos, los eufemismos como crisis o eventos no epilépticos son más adecuados al hablar con los pacientes. El uso de estos términos ayuda a los pacientes a comprender su problema y facilita su referencia para una terapia de comportamiento. Los pacientes reaccionan con enojo ante el término pseudo, y es menos probable que crean que el médico se interesa por su problema. Las claves para el diagnóstico incluyen eventos periódicos que tienden a no ser estereotipados. Tanto los pacientes como los observadores reportan un comportamiento diferente en cada evento. Otra clave es la duración prolongada. Las pseudocrisis pueden durar 30 minutos a varias horas. La mayoría de las crisis, tanto parciales como generalizadas, rara vez persisten por más de varios minutos. Los pacientes que tienen tanto pseudocrisis como epilepsia real constituyen un problema clínico especial, y esta coexistencia existe en alrededor del 25 por ciento de los pacientes sometidos a unidades de vigilancia de epilepsia. El tratamiento de las pseudocrisis requiere de intervención en el comportamiento. Si se encuentran ambos problemas se requerirá tratamiento antiepiléptico en paralelo a la terapia de comportamiento.

Tratamiento de las crisis convulsivas y la epilepsia

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento principal de las crisis convulsivas es el farmacológico. Los medicamentos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos (AE), están disponibles para uso clínico desde hace más de un siglo. Sin embargo, la era moderna del tratamiento AE comenzó a principios del siglo XX con la introducción del fenobarbital. En la actualidad se dispone en los Estados Unidos de más de una docena de agentes clasificados como AE. La mayoría comenzaron a usarse antes de 1980, aunque existen nuevos medicamentos y se espera que se introduzcan algunos más en los próximos años.

El tratamiento debe dirigirse tanto a controlar las crisis como, si es posible, a corregir la enfermedad o trastorno subyacente. Para los pacientes que han tenido una sola crisis o muy pocas por un trastorno temporal, como una intoxicación farmacológica, supresión alcohólica o de sedantes-hipnóticos, hiponatremia o hipoglucemia, pueden no requerirse AE o usarse por muy poco tiempo. Los pacientes que tienen crisis recurrentes secundarias a una enfermedad neurológica tratable, como un tumor cerebral o una infección intracraneal, deben recibir AE y también el tratamiento de la enfermedad de base. En muchos pacientes la causa de las crisis no se identifica o es un proceso estático, como un infarto cerebral establecido o una contusión secundaria a un traumatismo craneal. En estos pacientes el tratamiento con EA es el único posible.

Los pacientes con crisis recurrentes crónicas, independientemente de la etiología, deben tratarse con AE. Sin embargo, existe controversia respecto a si el tratamiento debe iniciarse después de la primera crisis. Muchos especialistas afirman que debido a que muchos pacientes no tienen una segunda crisis durante varios años de seguimiento, no parece existir justificación para comenzar el tratamiento y someter al paciente a sus posibles efectos adversos.²² Esta idea es apoyada por un estudio retrospectivo que reportó que solo el 60 por ciento de los pacientes con una primera convulsión tuvieron una segunda en un periodo de cinco años.²³ Sin embargo, este punto de vista no es aceptado por todos los clínicos porque muchos pacientes tienen crisis recurrentes. Los autores recomiendan no tratar al paciente después de la primera crisis si el examen neurológico, EEG y estudio de imagen del cerebro son normales, y el enfermo acepta someterse al riesgo asociado con otra crisis convulsiva. Sin embargo, debe iniciarse tratamiento anticonvulsivo para la mayoría de los pacientes después de una primera crisis cuando la evaluación revela cualquier alteración cerebral estructural o funcional. También, el riesgo de recurrencia de las crisis disminuye en forma progresiva mientras más tiempo permanezca el paciente sin sufrir crisis.

El tratamiento con AE debe seguir ciertos principios básicos. El tratamiento debe iniciarse con un solo agente adecuado. Debe lograrse el control de las convulsiones aumentando la

dosis de este medicamento en lugar de agregando un segundo. Si no se controlan las crisis con el primer fármaco, debe considerarse un segundo como alternativa. Siempre que sea posible debe evitarse administrar dos o más AE en combinación, aunque las combinaciones racionales pueden ser útiles cuando falla la monoterapia. Los cambios en la dosis deben ser guiados por la respuesta clínica del paciente y no por las concentraciones séricas, y el control inadecuado indica la necesidad de elevar la dosis, mientras que la presencia de toxicidad sugiere que ésta debe disminuirse. Por lo general no es necesario vigilar los niveles séricos del medicamento en los pacientes con buen control de las crisis que toman un medicamento bien tolerado. Sin embargo, esto puede ser útil en ciertas circunstancias, como para establecer el cumplimiento o investigar cambios inexplicables en el control de las crisis o la toxicidad del fármaco.

Mecanismos de acción de los AE

Esencialmente todos los AE disponibles fueron identificados al investigar su actividad anticonvulsivantes en crisis inducidas en forma experimental en ratas y ratones de laboratorio. Todos bloquean las crisis por electrochoques, las crisis inducidas por químicos o ambas. Se han realizado gran cantidad de investigaciones para definir los mecanismos de acción de los AE. Cada AE parece tener varias acciones moleculares y celulares, pero es probable que solo algunas de estas acciones individuales sean responsables de los efectos anticonvulsivantes y antiepilépticos. En general, los AE parecen disminuir la excitabilidad o aumentar la inhibición neuronal. Esto se logra alterando las corrientes intrínsecas de la membrana, como la conductancia de sodio, potasio y calcio, o afectando la actividad de varios neurotransmisores, como el ácido 8-aminobutírico (GABA), el glutamato u otros neurotransmisores que pueden participar en la actividad convulsiva. Aunque varios AE comparten mecanismos en común, cada uno parece tener acciones diferentes.

Los medicamentos que actúan sobre las corrientes intrínsecas de la membrana pueden dividirse en forma burda en los que afectan principalmente el canal de sodio con puerta dependiente de voltaje y los que alteran las corrientes de calcio. Los medicamentos que modifican los canales de sodio en concentraciones terapéuticas (fenitoína, carbamacepina, primidona, ácido valproico y lamotrigina) inhiben las descargas neuronales de alta frecuencia.²⁴⁻²⁷ Debido a que son dependientes tanto de uso como de voltaje, tienen poco efecto sobre la actividad neuronal normal. Sin embargo, durante las descargas de alta frecuencia retrasan la reactivación del canal de sodio y producen un mayor efecto inhibitorio sobre el potencial de acción hasta que la descarga está completamente bloqueada. La actividad antiepiléptica de la etosuximida es resultado de la acción en los canales de calcio.^{28,29} La etosuximida bloquea en forma selectiva la corriente de calcio tipo T, que no se afecta mucho por la mayoría de los otros AE. Se considera que esta corriente actúa como un marcapaso en las neuronas talámicas y puede ser

importante en la actividad de la epilepsia por ausencias.³⁰ El ácido valproico y el lamotrigine son también eficaces contra las crisis de ausencia, aunque aún no se determina si su utilidad es resultado de acción sobre la corriente de calcio tipo T o por otros mecanismos aún no definidos. El bloqueo de otras corrientes de calcio, como la tipo N, principalmente por el fenobarbital y la fenitoína, puede tener un efecto menos específico que interfiere principalmente con la liberación de transmisores.

Los medicamentos que alteran la función sináptica actúan principalmente aumentando la inhibición neuronal mediada por GABA, el principal mecanismo inhibitorio cerebral. Estos medicamentos incluyen fenobarbital, benzodiacepinas y quizá otros. Cada uno de estos fármacos actúa por un mecanismo diferente para aumentar la influencia del GABA en el sistema nervioso central.³¹ Las benzodiacepinas aumentan la frecuencia de apertura en los canales receptores de GABA_A,^{32,33} y los barbitúricos aumentan la duración de apertura de los mismos.^{34,35}

Es claro que los mecanismos anticonvulsivantes de los principales medicamentos usados para los trastornos convulsivos aún no se conocen del todo. Algunos AE pueden afectar la conductancia de iones diferentes a los analizados, y es posible que algunos afecten en forma directa o indirecta procesos de neurotransmisores diferentes al sistema GABA. Estas acciones pueden ser importantes por sus efectos clínicos. Se requieren más investigaciones para definir por completo los mecanismos moleculares y celulares, además de los sitios de acción, de los fármacos AE.

Selección de AE

Los AE más empleados en Estados Unidos para tratar la epilepsia son la carbamacepina, la etosuximida, el gabapentin, el lamotrigine, el fenobarbital, la fenitoína, la primidona y el valproato [ver tabla 3]. Algunas benzodiacepinas, incluyendo el clonacepam, el diacepam y el loracepam, se usan también para tratar las crisis convulsivas. Con excepción del clonacepam, las benzodiacepinas se usan para tratamiento a corto plazo de las crisis agudas o del estado epiléptico y por lo general se administran por vía parenteral. El clonacepam puede usarse para tratar la epilepsia, aunque esto no es recomendable porque la mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia a su efecto antiepiléptico. El felbemato, un AE de reciente introducción, se ha prescrito en algunos pacientes con crisis incontrolables, pero su uso está limitado por una alta incidencia de efectos adversos. Se han usado otros medicamentos adicionales, incluyendo metosuximida trimetadiona y acetazolamida, pero no se analizarán en esta subsección.

Tabla 3 Medicamentos antiepilépticos

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>		<i>Intervalo de dosis</i>
	<i>Adultos</i>	<i>Niños (por kg de peso corporal)</i>	
Carbamacepina	600-1,600 mg	20-40 mg	t.i.d. o q.i.d.
Etosuximida	750-1,500 mg	4-5 mg	b.i.d.
Gabapentin	900-6,000 mg	-	t.i.d. o q.i.d.
Lamotrigine	200-800 mg	-	b.i.d.
Fenobarbital	1-4 mg/kg	2-5 mg	q.d. o b.i.d.
Fenitína	200-500 mg	5-300* mg	q.d. o b.i.d.
Primidona	500-1,000 mg	10-20 mg	t.i.d. o q.i.d.
Valproato	15-60 mg/kg	15-60 mg	t.i.d. o q.i.d.

* Dosis total

La mayoría de los especialistas en epilepsia están de acuerdo en que los medicamentos de elección para las crisis parciales son la carbamacepina y la fenitoína, que son muy eficaces y tienen efectos adversos aceptables.³⁶ También se ha demostrado que el valproato es eficaz en el tratamiento de las crisis parciales.³⁷ Es probable que tanto el fenobarbital como la primidona sean tan eficaces como la carbamacepina o la fenitoína, pero ambos barbitúricos se asocian con una incidencia mucho mayor de efectos adversos, en especial sedación y deterioro cognoscitivo.³⁶ Dos de los medicamentos más nuevos, gabapentin y lamotrigine, son eficaces contra las crisis parciales, y en la actualidad cada uno se usa en combinación con alguno de los fármacos mencionados antes. Las crisis convulsivas generalizadas pueden controlarse con carbamacepina, fenitoína, valproato, barbitúricos, gabapentin o lamotrigine. La carbamacepina, la fenitoína y el valproato parecen tener una eficacia semejante para las crisis convulsivas generalizadas. La carbamacepina, la fenitoína, el gabapentin y el lamotrigine se usan en pacientes con crisis generalizadas secundarias porque muchos de estos pacientes tienen también crisis parciales. Por otro lado, el valproato y el lamotrigine se usan con más frecuencia en pacientes con crisis generalizadas primarias porque algunos de estos pacientes tienen también crisis de ausencias, que pueden controlarse con estos medicamentos. Los barbitúricos no son de elección en el tratamiento de las crisis generalizadas principalmente por sus efectos sedantes. Las crisis generalizadas no convulsivas, en especial las de ausencia, pueden tratarse con etosuximida o valproato.³⁸ Para los pacientes que solo tienen crisis de

ausencia la etosuximida es adecuada; sin embargo, para los enfermos que tienen ausencias junto con otros tipos de crisis, como convulsiones generalizadas o crisis mioclónicas, el valproato es el medicamento de elección y se ha sugerido que también el lamotrigine es eficaz.

Farmacocinética de los AE

La mayoría de los pacientes tratados con AE requieren manejo durante varios años. Todos los AE se administran por vía oral una vez al día o con más frecuencia [ver tabla 3]. La absorción de la mayoría de los AE suele ocurrir en forma lenta durante varias horas y puede ser incompleta, en especial en el caso del gabapentin. La unión a proteínas varía mucho entre los medicamentos, variando desde cero para el gabapentin a 90 por ciento o más para la fenitoína. Excepto por el gabapentin, todos los AE se metabolizan en el hígado antes de su excreción renal. La depuración y vida media de los AE varía de horas a días. Las vidas medias de la carbamacepina, valproato, primidona y gabapentin son relativamente cortas, variando de cuatro a ocho horas, lo que obliga a administrar estos medicamentos por lo menos tres veces al día. La fenitoína, el lamotrigine y el fenobarbital tienen vidas medias de un día o más y pueden administrarse una o dos veces al día. La fenitoína, la carbamacepina, los barbitúricos y quizá el lamotrigine, causan inducción enzimática, por lo que el tratamiento prolongado con estos medicamentos puede afectar su propia velocidad de metabolismo, así como el de otros medicamentos concomitantes. Todos los AE que se metabolizan pueden competir con otros fármacos que también se metabolizan en el hígado, retrasando su eliminación. Debido a su capacidad para inducir o bloquear el metabolismo farmacológico, todos los AE excepto el gabapentin pueden asociarse con interacciones farmacocinéticas en la que se afectan las concentraciones y efectos de los medicamentos administrados en forma simultánea. Este tipo de interacción puede anticiparse en todos los pacientes. Pueden vigilarse los síntomas clínicos y los niveles sanguíneos de los AE, en especial los niveles del fármaco libre, y ajustarse la dosis en caso necesario. También puede ocurrir interacción farmacodinámica. En esta situación, la combinación de dos o más medicamentos con mecanismos semejantes o antagónicos causa que sus efectos clínicos aumenten o disminuyan, y estos cambios pueden requerir de ajuste en las dosis. Las interacciones farmacodinámicas pueden anticiparse si se conocen los mecanismos de acción del medicamento.

Efectos adversos de los AE

La mayoría de los efectos adversos de los AE pueden ser tolerables. Sin embargo, los efectos idiosincráticos raros pueden ser graves. Para realizar una buena práctica médica es necesario obtener algunos estudios de escrutinio antes de iniciar los AE. Los estudios

son los siguientes: biometría hemática completa con diferencial y cuenta de plaquetas, química sérica con glucosa, nitrógeno de urea, electrolitos, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, hierro libre, colesterol, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, aspartato y alanino aminotransferasas, proteínas totales, albúmina y globulina, y pruebas de coagulación. Sin embargo, el valor y necesidad de obtener estas pruebas de laboratorio de rutina durante el tratamiento no se ha demostrado. En los pacientes estables la vigilancia de rutina parece no estar justificada. Por otro lado, la vigilancia clínica por medio de revisión y reporte de síntomas u observación por medio de un examen físico tiene mejor relación costo-beneficio y es más práctica. De hecho, la vigilancia de rutina como se practica en la actualidad no permite anticipar los efectos graves asociados con la mayoría de los AE, incluyendo carbamacepina, fenitoína y fenobarbital. Por ejemplo, estudios prospectivos de evaluación rutinaria de sangre y orina en pacientes que recibieron AE por tiempo prolongado no demostraron ninguna utilidad en pacientes asintomáticos.³⁹ Mucho más importante que la vigilancia rutinaria de la sangre es la comunicación continua con el paciente y la familia. Ellos deben estar al tanto de las posibles complicaciones y de los síntomas que pueden indicar un evento adverso. Los autores consideran que la participación informada en la vigilancia clínica tiene buena relación costo beneficio, es segura y adecuada. El uso de la experiencia clínica aunada con la educación del paciente y el conocimiento de los riesgos y beneficios del tratamiento por parte de las personas que le atienden se ha convertido en el manejo estándar.⁴⁰

Todos los AE pueden producir efectos adversos, que son numerosos y varían mucho de paciente a paciente. Algunos de estos efectos indeseables están claramente relacionados con la dosis, como la neurotoxicidad, mientras que otros parecen ser idiosincráticos, como algunas formas de hepatotoxicidad o anemia aplásica, y aún otros parecen tener mecanismos distintos. Consideramos que la forma mas eficaz de comprender los efectos adversos de los AE consiste en definirlos de acuerdo con el sistema orgánico afectado y este esquema de clasificación es el que se usa en este capítulo.

Efectos sobre el sistema nervioso central La neurotoxicidad dependiente de la dosis es el efecto adverso más frecuente de los AE, y puede limitar la cantidad de medicamento que puede emplearse. Los síntomas del SNC se usan para calcular la dosis aceptable en forma independiente de los niveles de AE en sangre. Por ejemplo, la carbamacepina causa diplopia o sedación, y estos síntomas sirven como indicadores de que el paciente ha llegado a la dosis máxima tolerada. El medicamento puede administrarse en dosis progresivas hasta alcanzar el límite superior terapéutico en sangre según las estadísticas. Sin embargo, una vez que se alcance éste, la dosis se aumenta hasta que el paciente presenta neurotoxicidad. Esta define la dosis máxima tolerada. Todos los AE provocan depresión de la función cortical, con síntomas de sedación y letargo. Aunque los efectos relacionados con la dosis de la fenitoína sobre el cerebelo son indicadores clásicos de toxicidad, los hallazgos típicos con frecuencia están bloqueados o no son aparentes por las

respuestas individuales de cada paciente.⁴¹ No siempre ocurre la progresión esperada de los síntomas de nistagmus a ataxia y confusión o la sensación de intoxicación. Aunque este aspecto no es del todo claro, puede ocurrir ataxia residual después de la intoxicación prolongada con fenitoína, en especial en pacientes vulnerables.⁴²

La ataxia persistente o fluctuante parece relacionarse con la duración de la epilepsia, el uso de múltiples drogas y una nivel persistentemente alto del medicamento en suero. Se han reportado cambios en la función intelectual y alteraciones en la personalidad o incluso efectos psiquiátricos con varios AE. La alteración del IQ en niños tratados con fenitoína y primidona parece relacionarse con niveles altos en sangre de estos fármacos.

La evaluación de la función cognitiva en pacientes tratados en forma aleatoria no reveló diferencias entre los principales AE, aunque el fenobarbital pareció tener un efecto relativamente mayor que otros medicamentos.⁴³ Los medicamentos administrados a los niños pueden tener efectos impredecibles, y los barbitúricos son una causa bien conocida de hiperactividad en niños. Los AE pueden provocar también depresión y psicosis. La mayoría de los efectos sobre el comportamiento parecen relacionarse con la dosis. Se ha reportado psicosis después del control de las crisis, y este proceso denominado normalización forzada parece relacionarse con normalización del EEG.⁴⁴

La fenitoína puede causar movimientos anormales relacionados con la dosis, la carbamacepina rara vez causa movimientos involuntarios. Las disquinesias se manifiestan como movimientos asociados al uso crónico de neurolépticos, incluyendo disquinesias de la cara, extrernidades y lengua.⁴⁵

Se ha reportado neuropatía sensorial leve en ocho a 15 porciento de los pacientes tratados con AE⁴⁶ y al parecer requiere exposición prolongada. La exposición prolongada a niveles altos en plasma causa pérdida de las fibras mielinizadas grandes y distribución no aleatoria en racimos de desmielinización segmentaria que sugiere un patrón de neuropatía axonal y desmielinización segmentaria.⁴⁷ El uso de múltiples medicamentos también se asocia con neuropatía crónica. La alteración en la función de los nervios periféricos parece deberse al efecto de los AE sobre el metabolismo del folato, con alteración leve secundaria en la función periférica. El efecto clínico no suele ser severo, pero puede ocurrir pérdida de las respuestas tendinosas profundas o de la sensibilidad vibratoria a nivel de los tobillos.

Además de estos efectos dependientes de la dosis, los AE pueden inducir una encefalopatía reversible y deterioro mental progresivo o delirio.⁴⁸ En raras ocasiones la exposición inicial del paciente a valproato causa estado de coma, el mecanismo puede relacionarse con el metabolismo mitocondrial.⁴⁹

Efectos gastrointestinales y hepáticos Todos los AE pueden causar daño hepático, pero la incidencia es poco frecuente, con algunas excepciones. Se ha reportado que el valproato produce falla hepática en alrededor de uno de cada 10,000 pacientes. La tasa más alta se observa en niños menores de dos años que están siendo tratados con múltiples fármacos. Los pacientes de mayor edad con un solo medicamento tienen una tasa mucho más baja: uno en 45,000. El mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por valproato se desconoce, pero puede incluir a metabolitos tóxicos del ácido valproico. La ocurrencia poco frecuente de daño hepático asociada con la fenitoína, la carbamacepina o el fenobarbital sugiere que el mecanismo es una reacción de hipersensibilidad idiosincrática.

Se ha observado pancreatitis durante el tratamiento con valproato, y han ocurrido muertes tanto en niños como en adultos.⁵⁰ Aunque el mecanismo de este efecto adverso no se ha confirmado, la reexposición de los pacientes afectados ha causado recurrencia de la pancreatitis.⁵¹

Efectos hematológicos Las reacciones hematológicas adversas asociadas con respuestas idiosincráticas de los AE varían de una reducción leve en el número de células sanguíneas hasta anemia aplástica. Por fortuna los problemas serios son poco frecuentes. La fenitoína puede alterar la función linfocitaria porque el 21 a 25 por ciento de los pacientes con tratamiento prolongado tienen disminución de los niveles circulantes de IgA con depresión de la transformación linfocitaria con fitohemaglutinina.^{52,53} La hipersensibilidad por fenitoína puede causar linfadenopatía y en casos raros puede asociarse con linfoma.^{54,55} El tratamiento con carbamacepina causa con frecuencia cambios hematológicos. Se ha reportado que ocurre leucopenia relacionada con la dosis en el 12 por ciento de los pacientes tratados.^{56,57} Este cálculo es bajo según la experiencia de los autores. Los mecanismos que provocan este efecto sobre los granulocitos se desconocen, pero el efecto parece relacionarse con la dosis y no presagia reacciones más serias. Al parecer no hay necesidad de preocuparse hasta que la cuenta total de leucocitos sea menor a $2,500/\text{mm}^3$ o la cuenta total de granulocitos sea de menos de $750/\text{mm}^3$.

Se ha reportado anemia aplástica con todos los AE, pero es poco frecuente y ningún medicamento en particular parece asociarse con más riesgo de causar esta complicación seria. La anemia aplástica relacionada al tratamiento con carbamacepina parece relacionarse con la dosis y la edad avanzada de los pacientes.⁵⁶ De los 65 pacientes que fallecieron por anemia aplástica asociada con carbamacepina, solo cuatro eran niños.⁵⁸ El valproato causa una reducción dependiente de la dosis en el nivel de plaquetas circulantes que solo en ocasiones es sintomático. La disminución en los niveles de plaquetas en los pacientes sin síntomas varía de 149,000 a 35,000.⁵⁹ La ocurrencia de púrpura o hemorragias petequiales obliga a suspender el medicamento. El mecanismo parece ser un cambio en la adhesividad plaquetaria, con aceleración en la segunda fase de consumo de plaquetas que causa una mayor pérdida de las plaquetas circulantes. En ocasiones se

detecta un autoanticuerpo IgM contra plaquetas.⁶⁰ Se ha reportado macrocitosis leve y reducción en los niveles de folato en los eritrocitos asociados al uso de AE, en especial fenitoína.⁶¹ La anemia megaloblástica es un efecto ocasional del tratamiento AE que parece relacionarse con alteraciones en el metabolismo del folato. Se requieren suplementos de folato en algunos casos.

Reacciones dermatológicas Las reacciones dermatológicas de los AE no son raras; sin embargo, las respuestas serias sí lo son.⁶² Las erupciones inducidas por fármacos varían desde eritema leve, con o sin prurito, hasta reacciones exfoliativas serias o presencia de bulas. El exantema relacionado con medicamentos es la reacción cutánea más común. La erupción puede ser pruriginosa, maculopapular o morbiliforme, y alrededor del 50 por ciento de los pacientes pueden tener síntomas prodrómicos que incluyen malestar y fiebre. Esta forma de erupción puede responder a la reducción del medicamento.⁶² Las erupciones farmacológicas que comienzan con una reacción pruriginosa con eritemas morbiliformes o escarlatiniformes pueden progresar hasta dermatitis exfoliativa severa. En este caso el medicamento agresor debe suspenderse pronto, sustituyéndose por otro AE. El mecanismo de la reacción cutánea puede estar determinado por factores farmacogenéticos relacionados con la capacidad de metabolizar los compuestos formados durante el metabolismo del medicamento.^{63,64} Las dermatitis exfoliativas producidas por los AE incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell.⁶⁵ La dermatitis exfoliativa suele ocurrir entre la primera y cuatro semanas después de iniciado el tratamiento y puede ser fatal. El medicamento que inició la reacción debe suspenderse, instituyéndose tratamiento con esteroides sistémicos.⁶⁰ El eritema multiforme, como reacción a fármacos, tiene un inicio rápido, con lesiones eritematosas que pueden variar de un patrón macular con formas variadas hasta el desarrollo de vesículas o bulas. Las lesiones mucosas no son una manifestación universal, a menos que la reacción consista en un síndrome de Stevens-Johnson. En cualquiera de los casos es imperativa la consulta dermatológica. El acné es un problema cutáneo menor asociado con la fenitoína. La hipertrichosis se asocia tanto con fenitoína como con carbamacepina. Ocurre alopecia durante las primeras semanas de tratamiento con valproato. La administración de multivitamínicos que contienen zinc parece prevenir este cambio en la fuerza del pelo.

Enfermedades del tejido conjuntivo Los AE pueden causar lupus eritematoso generalizado, esclerodermia, síndrome de Sjogren y fascitis eosinofílica. Los criterios de diagnóstico incluyen eritema malar con cambios discoides en la piel, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis no erosiva, serositis y nefropatía. Los cambios hematológicos e inmunológicos incluyen preparaciones positivas de células de lupus eritematoso y anticuerpos antinucleares positivos, incluyendo anti-ADN de doble cadena.⁶⁷ Los medicamentos pueden precipitar la presentación de lupus, causar exacerbación del existente o asociarse con una forma aislada relacionada al medicamento. El lupus

inducido por medicamentos suele desaparecer al suspender el medicamento responsable. Además, el patrón de afección orgánica suele respetar la piel, los riñones y el SNC. El patrón inmunológico no suele incluir la inducción de anticuerpos contra ADN de doble cadena. El uso de fenitoína a largo plazo ha causado un síndrome de equimosis, hemorragia gingival y detección de anticuerpos anticoagulante lúpico asociado con deficiencia de protrombina.⁶⁸ También la carbamacepina se ha relacionado con el desarrollo de lupus inducido por medicamentos.⁶⁹

Efectos metabólicos y endócrinos La hiponatremia es un efecto de la carbamacepina relacionado con la dosis y que parece presentarse solo en adultos.⁷⁰ Se ha considerado que el mecanismo podría incluir efectos centrales sobre la hormona antidiurética y efectos periféricos o renales, pero la patogenia exacta se desconoce. La hiponatremia asociada al tratamiento con carbamacepina rara vez causa un problema clínico. Los efectos de la fenitoína sobre la función hipófisis-suprarrenal se relacionan con los efectos periféricos de la inducción de enzimas hepáticas del citocromo P-450, con acentuación resultante del metabolismo de la hormona endógena. El metabolismo acelerado de las hormonas esteroideas administradas en forma exógena, como las pastillas anticonceptivas, puede causar fracaso del sistema anticonceptivo. La función hipotalámica puede afectarse por la fenitoína. Los cambios incluyen liberación alterada de la hormona antidiurética, bloqueo del efecto de la hormona estimulante del tiroides y mayor secreción de la hormona folículo estimulante y de la hormona luteinizante en mujeres.^{71,72} Los estudios de función tiroidea se alteran por la fenitoína, pero por lo general no se encuentran efectos clínicamente significativos. La triyodotironina total (T_3) y la tiroxina (T_4) disminuyen porque la fenitoína causa su desplazamiento de la globulina fijadora de tiroxina.⁷³

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento quirúrgico es una opción para los pacientes que no responden al tratamiento convencional con AE o que tienen efectos adversos intolerables, cuyas crisis tienen un origen focal y que se originan en tejido que puede ser extirpado sin causar incapacidad.⁷⁴ La epilepsia puede asociarse con una lesión que tiene un cambio estructural que correlacione con la región de inicio de la crisis. La presencia de un foco epileptico en el hemisferio dominante para el lenguaje y la ocurrencia de crisis parciales complejas que se originen del tejido extratemporal requiere de una evaluación especial. La detección de descargas epileptiformes bilaterales, el desarrollo de crisis secundariamente generalizadas y el inicio ocasional de una crisis del tejido contralateral tienden a aumentar la complejidad de la evaluación preoperatoria.^{75,76}

La técnica estándar de cirugía requiere la localización del foco epileptógeno de varias maneras. Aunque se han usado el EEG ictal e interictal de superficie y la electrocorticografía intraoperatoria, estos métodos no proporcionan una información

adecuada sobre localización o lateralización. Por lo tanto, la mayoría de los centros de epilepsia emplean la combinación de un EEG de superficie y de un video para grabar por lo menos tres de las crisis típicas del paciente. Se obtiene información adicional por medio de IRM, neuropsicología y estudios de isótopos de circulación sanguínea y metabolismo. La localización de la función de memoria y la lateralización del lenguaje también son importantes. Es necesario insertar electrodos intracraneales si el EEG de superficie no proporciona información adecuada sobre la información o la lateralización.

El procedimiento quirúrgico realizado con más frecuencia para la epilepsia es la lobectomía temporal. En alrededor del 70 por ciento de los pacientes desaparecen las convulsiones y un 20 por ciento adicional mejora mucho después de la cirugía. La evaluación histopatológica muestra que en por lo menos el 60 por ciento de los pacientes ocurren cambios escleróticos en el hipocampo seccionado. En algunos centros de epilepsia se realiza resección de focos extratemporales, sección del cuerpo calloso y hemisferectomía funcional. La corpuscallosotomía es un procedimiento paliativo para los pacientes que tienen lesiones durante las crisis.⁷⁷ Las complicaciones asociadas con la cirugía de resección son bajas y en general aceptables. Puede ocurrir un defecto en el campo superior del cuadrante en hasta el 75 por ciento de los pacientes sometidos a lobectomía temporal clásica. Se reporta hemiparesia permanente en hasta el 2.4 por ciento de los pacientes, y la mortalidad varía de cero a 1.7 por ciento de los pacientes.⁷⁵

Tratamiento del estado epiléptico

El estado epiléptico constituye un peligro para el paciente y un reto para el médico. La característica cardinal del estado epiléptico serio es la presencia de crisis convulsivas continuas o dos o más crisis que ocurren en secuencia sin recuperación de la conciencia entre ellas. El estado epiléptico tiene varias formas de presentación clínica, que incluyen crisis convulsivas generalizadas de repetición, con coma entre las mismas, crisis no convulsivas, causando un cambio en la función cognitiva y crisis focales secuenciales, incluyendo crisis motoras focales o molestias sensoriales focales. El tratamiento se divide en manejo agudo y administración lógica de los medicamentos.

El estado epiléptico con crisis generalizadas es el más común y el más difícil de manejar. El paciente tiene movimientos convulsivos y está inconsciente. Las manifestaciones motoras del estado epiléptico convulsivo pueden ser simétricas, con actividad tónica y después clónica. Si las crisis generalizadas se originan en un foco, ocurren movimientos lateralizados al inicio o durante la crisis.

TRATAMIENTO AGUDO

El tratamiento inicia con apoyo vital, incluyendo permeabilidad de las vías aéreas y apoyo

ventilatorio, mantenimiento de la presión arterial y colocación de un acceso intravenoso. La vigilancia fisiológica debe incluir electrocardiografía, presión arterial, gases en sangre, evaluación bioquímica y temperatura corporal. La vía aérea debe protegerse y asegurarse una oxigenación adecuada. Aunque la intubación puede ser necesaria, la decisión de usarla debe ir en paralelo con la selección y administración del medicamento anticonvulsivante. Aunque algunas definiciones del estado epiléptico son útiles para la investigación, cualquier paciente que tiene una crisis convulsiva cuando llega al servicio de urgencia o en quien se observa una crisis durante 10 minutos debe tratarse con el supuesto de que está en estado epiléptico.

Debe excluirse o corregirse la hipoglucemia. Los niveles de glucemia se miden de inmediato y, si esto no es posible, el paciente debe recibir glucosa intravenosa. Los adultos deben recibir primero 100 mg de tiamina intravenosa y la dosis de glucosa para adultos es de un bolo de 50 ml al 50 por ciento. Para niños la dosis es de 2 ml/kg de solución de glucosa al 25 por ciento.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Las crisis clínicas y eléctricas deben yugularse lo más rápido posible, ya que la duración del estado epiléptico correlaciona con la respuesta al tratamiento y con la evolución.⁷⁸ Los médicos que tratan estados epilépticos deben estar familiarizados con los medicamentos disponibles, incluyendo métodos de administración, dosis y efectos agudos adversos. Se presenta una mejor evolución si se tiene un plan, se usan medicamentos eficaces administrados por vías y en dosis apropiadas y se evita la apnea. Debe seguirse un protocolo y los medicamentos deben administrarse por vía intravenosa. La naturaleza del medicamento seleccionado debe ser guiado por la situación clínica. Si un paciente tiene una crisis convulsiva en el momento de la evaluación se requiere una benzodiazepina. Si el paciente tiene historia de crisis seriadas pero éstas se han abatido es mejor elegir un AE de acción duradera.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son eficaces y muy potentes. Es común contar con diazepam y lorazepam. El diazepam es muy liposoluble y penetra con rapidez al tejido cerebral. Sin embargo, la redistribución en los tejidos grasos no neurales causa rápida disminución de su concentración tanto en sangre como en cerebro. Si se usa el diazepam para terminar con las crisis, debe administrarse también un AE de larga acción, como la fenitoína. La acción del lorazepam es más larga, pero se asocia con un tiempo prolongado para la recuperación completa.⁷⁹ Ambos medicamentos causan depresión de la respiración e incluso apnea. Debe administrarse apoyo a la ventilación, y en ocasiones es necesario intubar al paciente.

Fenitoína

La impregnación del paciente con fenitoína por vía intravenosa terminará con el estado epiléptico.⁸⁰ La dosis inicial para el adulto es de 18 mg/kg administrados a través de una vena periférica. La velocidad de infusión no debe ser mayor de 40 mg/min o 1 mg/kg/min en niños. Los pacientes con enfermedad cardíaca o dificultad para mantener la presión arterial requieren vigilancia cuidadosa. Los que sufren hipotensión requieren una velocidad de infusión más lenta. La vigilancia electrocardiográfica puede mostrar prolongación del intervalo QT o incluso inducción de arritmias. Estos cambios indican la necesidad de disminuir la velocidad de la infusión aún más.

Fenobarbital

El fenobarbital es muy eficaz y muchos médicos están familiarizados con su uso. La dosis para el adulto es de 10 a 20 mg/kg. Puede provocar sedación y la apnea es un riesgo, en especial si el paciente ha recibido benzodiazepinas. La vigilancia de la presión arterial es crítica y la hipotensión responde a la disminución de la velocidad de administración.

TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILEPTICO REFRACTARIO

Si el paciente no recupera la conciencia o continua con crisis convulsivas después del tratamiento de primera línea, se requiere entonces consultar a un neurólogo. Se realizará un EEG de urgencia y considerará la administración de anestesia. El mejor anestésico en estos casos es el pentobarbital.^{81,82} El paciente debe ser intubado y se establece vigilancia de cuidados intensivos adecuada. Los pacientes se mantienen en coma con pentobarbital por periodos variables. El tratamiento continuo requiere ajuste de la dosis en forma gradual hasta la de mantenimiento a las cuatro horas, de nuevo a las ocho horas y en forma regular después, observando para determinar si las crisis convulsivas se han abatido y el EEG no muestra descargas convulsivas. Pueden requerirse vasopresores durante el coma con pentobarbital. En ocasiones se desarrolla estado convulsivo sutil, y se requiere vigilar con EEG, en especial si no son obvias las descargas motoras.

Después de realizar los estudios diagnósticos iniciales y controlar las crisis debe buscarse la causa del estado epiléptico. Es importante realizar una evaluación médica y neurológica. Si el paciente es conocido como epiléptico y se dispone de los antecedentes para revisarlos, entonces no se requiere mayor evaluación. Es adecuado realizar estudios de imagen después de que se controlen las crisis. Si existe antecedente de traumatismo craneal, crisis focales o signos de enfermedad sistémica se realizará la evaluación adecuada. Si el paciente tiene fiebre es necesario realizar una punción lumbar con examen del líquido cefalorraquídeo, pero solo después de excluir lesiones ocupativas y

obstrucción ventricular por tomografía computada o IRM. La situación clínica determinará la decisión.

Pronóstico del tratamiento epiléptico

El pronóstico está determinado por la evolución de la enfermedad y la perspectiva futura según el trastorno de base. En relación con la epilepsia, control implica ausencia de crisis convulsivas con uso de medicamentos. Remisión indica ausencia de crisis sin medicamentos.

El pronóstico para el control médico de las crisis generalizadas y parciales ha mejorado por los métodos más exactos de evaluación, la introducción de nuevos medicamentos y el uso más racional de los agentes antiguos.^{36,83} El EEG y la vigilancia con video simultáneos han mejorado la exactitud diagnóstica.

Se logra una buena evolución en el 60 a 65 por ciento de los pacientes con crisis de reciente inicio tratadas con un solo medicamento.⁸⁴ Es más difícil lograr el control en los pacientes que tienen epilepsia de larga duración, crisis parciales, más crisis antes de iniciar el tratamiento, crisis con una causa conocida y patrones epileptiformes en el EEG.^{85,86} El mal control de las crisis se asocia también con menor adaptación social, múltiples tipos de crisis con alteraciones en el EEG, retraso en el inicio del tratamiento de más de un año, y crisis frecuentes.⁸⁷ Algunos estudios muestran remisión a cinco años en por lo menos el 70 por ciento de los pacientes que fueron vigilados durante 20 años. De estos pacientes, el 50 por ciento estaba en remisión verdadera y no tomaba ningún medicamento.⁸⁸

Los pacientes con crisis parciales complejas tienen un pronóstico menos favorable para el control que los pacientes con crisis generalizadas, pero la buena evolución de los primeros se asocia con estado mental normal, duración breve de la enfermedad y baja frecuencia de las crisis.⁸⁹ Sin embargo, si las crisis parciales complejas se complican con crisis generalizadas tónico-clónicas, es difícil lograr un control completo. Los pacientes con riesgo alto para desarrollar crisis parciales complejas intratables son los que tienen crisis en racimos, más de una crisis al día, aura al inicio de la crisis y enfermedad psiquiátrica.⁹⁰ En estudios farmacológicas que emplearon carbamacepina, fenitoina y barbitúricos en dosis altas hasta alcanzar la toxicidad clínica en pacientes con crisis intratables, el tratamiento en dosis altas causó control completo en el 22 por ciento de los pacientes, el 38 por ciento tuvo aumento o ningún cambio en la frecuencia de las crisis y alrededor del 30 por ciento no se afectó por el medicamento.^{91,92}

La epilepsia puede afectar la esperanza de vida. La revisión de casos revela factores en común en pacientes con epilepsia que fallecieron por muerte súbita.⁹³ La mayoría de las

muertes ocurrieron mientras los pacientes estaban en cama, con seis a 30 por ciento durante el sueño. En la autopsia, pocos pacientes tenían niveles terapéuticos en sangre de los AE prescritos, el 50 por ciento no tenía niveles detectables. Las crisis convulsivas no se asocian con muerte inmediata,⁹⁴ y se han implicado a las arritmias cardíacas.^{94,95} La prevalencia de muerte súbita va de uno en 2,000 a uno en 900 pacientes con epilepsia.

Aspectos especiales

INCAPACIDAD PSICOSOCIAL

Las condiciones médicas crónicas que requieren de tratamiento médico continuo afectan la autoimagen y autoestima. La epilepsia se asocia además con el temor a la pérdida del control y presenta presiones situacionales como falta de empleo, incapacidad para obtener un seguro y restricciones para manejar. Todos estos problemas exacerban el aislamiento social. Los recursos locales, como el capítulo de la Fundación Americana contra la Epilepsia, en los EUA, proporciona una oportunidad a los pacientes para recibir ayuda para estos problemas importantes.

Debe indicarse a cada paciente que debe cumplir con las leyes locales sobre el manejo de vehículos de motor, y esta advertencia debe anotarse en su expediente.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los AE inductores de enzimas, como la carbamacepina aceleran el metabolismo de los anticonceptivos orales.⁹⁶ Las pastillas anticonceptivas pueden fallar y puede ser necesario ajustar la dosis de hormona, además de avisar a la paciente de esta interacción farmacológica. La discusión debe anotarse en el expediente.

EMBARAZO

Aunque los ginecólogos suelen instruir a las pacientes para evitar los medicamentos durante el embarazo, las mujeres con epilepsia requieren tratamiento AE a largo plazo para controlar las convulsiones. Los médicos deben revisar los aspectos sobre teratogénesis con todas las mujeres en edad reproductiva, y esta discusión se registrará en el expediente.⁹⁷ La epilepsia materna se asocia con riesgo de malformaciones fetales, y el tratamiento con AE aumenta el riesgo de dos a tres por ciento a cuatro a seis por ciento.⁹⁸ Todos los AE de uso común causan malformaciones mayores, incluyendo defectos del tabique ventricular y labio y paladar hendido. El valproato y la carbamacepina se asocian con espina bífida, la incidencia es de uno a dos por ciento, que es 10 a 20 veces mayor que la de la población general.^{99,100} Sin embargo, son comunes las malformaciones morfológicas menores. Se han observado alteraciones de la porción

central de la cara, hipoplasia digital e hipoplasia de los lechos ungueales en el cinco a 30 por ciento de los hijos de madres tratadas con AE. Las mujeres que reciben valproato y carbamacepina necesitan orientación especial antes de la concepción.

Se desconocen los mecanismos de teratogénesis pero se han desarrollado recomendaciones con base en estudios de población. Las madres epilépticas deben ser tratadas con la dosis eficaz más baja de un medicamento, y la frecuencia de las dosis se diseñará para evitar las concentraciones séricas altas. Cuando es posible, es mejor emplear un solo fármaco. Se requiere administrar suplementos de folato antes y después de la concepción. Todas las mujeres epilépticas que estén planeando un embarazo deben recibir por lo menos 1 mg de folato antes del embarazo y durante el mismo. Debe administrarse vitamina K₁ durante las últimas cuatro semanas de la gestación para reducir la ocurrencia de coagulopatía en el recién nacido. Si la madre considera la opción del aborto terapéutico en caso de que el feto tenga un defecto del tubo neural, se requerirá evaluación cuidadosa con ultrasonido e incluso amniocentesis.

PACIENTES ANCIANOS

La incidencia de epilepsia entre los ancianos aumenta al avanzar la edad de la población. Las causas incluyen infarto cerebral, neoplasias y enfermedad cerebral degenerativa. La elección de los medicamentos es semejante a la de los pacientes más jóvenes, pero los cambios en la función corporal asociados con el envejecimiento complican el tratamiento. La reducción en la función hepática y renal alteran la unión de los medicamentos a las proteínas y su eliminación. Estos cambios obligan a los médicos a usar aspectos clínicos, como la frecuencia de las crisis, y la vigilancia estrecha para detectar síntomas de efectos adversos, en lugar de medir las concentraciones séricas del fármaco. Además, por los padecimientos concomitantes los pacientes suelen tomar múltiples fármacos, lo que causa problemas de interacción. La medición de los niveles libres del medicamento es más útil que medir los niveles totales en plasma.¹⁰¹

Bibliografía

1. Hauser WA: Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 33(suppl 4):S6, 1992
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30:389, 1989

3. Theodore WH, Porter RJ, Penry JK: Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 33:1115, 1983 [PMID 6684245]
4. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al: Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 21:22, 1987 [PMID 3827212]
5. Keranen T, Sillanpaa M, Riekkinen PR: Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia* 29:1, 1988 [PMID 3123210]
6. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F: Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 34:285, 1984 [PMID 6422321]
7. Dreifuss F: Pediatric epilepsy syndromes: an overview. *Cleve Clin J Med* 56(suppl):S166, 1989
8. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss FE: Simultaneous recording of absence seizures with videotape and electroencephalography: a study of 374 seizures in 48 patients. *Brain* 98:427, 1975 [PMID 1182486]
9. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK, et al: Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology* 33:1590, 1983 [PMID 6417557]
10. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al: Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 47:912, 1996 [PMID 8857718]
11. Rasmussen TE, Olszewsik J, Lloyd-Smith D: Focal cortical seizures due to chronic localized encephalitides. *Neurology* 8:435, 1958
12. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, et al: Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 34(suppl 3):S19, 1993
13. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al: Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology* 51:465, 1998 [PMID 9710020]
14. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al: Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 30:31, 1991 [PMID 1929226]
15. Cascino GD: Structural brain imaging. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Engel J Jr, Pedley TA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 937
16. Laxer KD: Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 38(suppl):S13, 1997

- 17. Kuzniecky R: Magnetic resonance and functional magnetic resonance imaging: tools for the study of human epilepsy. Curr Opin Neurol 10:88, 1997**
- 18. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, et al: Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. Ann Neurol 31:650, 1993**
- 19. Breier JI, Mullani NA, Thomas AB, et al: Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. Neurology 48:1047, 1997**
- 20. Meierkord H, Will B, Fish D, et al: The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. Neurology 41:1643, 1991 [PMID 1922808]**
- 21. Shen W, Bowman ES, Markand ON: Presenting the diagnosis of pseudoseizure. Neurology 40:756, 1990 [PMID 2330101]**
- 22. Hauser WA, Rich SS, Lee JR-J, et al: Rise of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med 338:429, 1998 [PMID 9459646]**
- 23. Hauser WA, Hesdorffer DC: Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences. Demos, New York, 1990**
- 24. McLean MJ, Macdonald RL: Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. J Pharmacol Exp Ther 238:727, 1986 [PMID 2874218]**
- 25. Macdonald RL: Antiepileptic drug actions. Epilepsia 30(suppl):S19, 1989**
- 26. Coulter DA, Huganard JR, Prince DA: Specific petit mal antiepileptics reduce calcium currents in thalamic neurons. Neurosci Lett 98:74, 1989 [PMID 2710401]**
- 27. Coulter DA, Huganard JR, Prince DA: Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. Ann Neurol 25:582, 1989 [PMID 2545161]**
- 28. Coulter DA, Huganard JR, Prince DA: Calcium currents in rat thalamocortical relay neurones: kinetic properties of the transient low-threshold current. J Physiol 414:587, 1989**
- 29. Olsen RW, Avoli M: GABA and epileptogenesis. Epilepsia 38:399, 1997 [PMID 9118844]**
- 30. Macdonald RL, Rogers CJ, Twyman RE: Barbiturate regulation of kinetic properties of the GABA_A receptor channel of mouse spinal neurons in culture. J Physiol 417:483, 1989 [PMID 2482885]**

- 31.** Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL: Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 25:213, 1989
- 32.** Suzdak PD, Jansen JA: A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor. *Epilepsia* 36:612, 1995 [PMID 7555976]
- 33.** Stables JP, Bialer M, Johannessen SI, et al: Progress report on new antiepileptic drugs a summary of the second Eilat conference. *Epilepsy Res* 22:235, 1995 [PMID 8991791]
- 34.** Pellock JM, Brodie MJ: Felbamate: 1997 update. *Epilepsia* 38:1261, 1997 [PMID 9578519]
- 35.** Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 313:145, 1985 [PMID 3925335]
- 36.** Willmore LJ, Shu V, Wallin B, et al: Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. M88-194 Study Group. *Neurology* 46:49, 1996
- 37.** Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study, No. 264 Group. *N Engl J Med* 327:765, 1992
- 38.** Pellock JM, Willmore LJ: A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 41:961, 1991 [PMID 2067658]
- 39.** Plaa GI, Willmore LJ: General Principles: Toxicology. *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Eds. Raven Press, New York, 1998, p 51
- 40.** Meador KJ, Loring DW, Huh K, et al: Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 40:391, 1990 [PMID 2314578]
- 41.** Reynolds EH, Trimble MR: Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. *Drugs* 29:570, 1985 [PMID 2861075]
- 42.** Chadwick DW, Reynolds EH, Marsden CD: Anticonvulsant-induced dyskinesias: a comparison with dyskinesias induced by neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1210, 1976
- 43.** Shorvon SD, Reynolds EH: Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:620, 1982 [PMID 6288881]

44. Triggs WJ, Bohan TP, Lin S, et al: Valproate-induced coma with ketosis and carnitine insufficiency. *Arch Neurol* 47:1131, 1990 [PMID 2121122]
45. Bryant AE III, Dreifuss FE: Valproic acid hepatic fatalities: III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 46:465, 1996
46. Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS, et al: Pancreatitis due to valproic acid. *Lancet* 1:1198, 1979 [PMID 86928]
47. Sorrell TC, Forbes IJ: Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. *Clin Exp Immunol* 20:273, 1975 [PMID 1212810]
48. Kahn HD, Faguet GB, Agee JF, et al: Drug-induced liver injury: in vitro demonstration of hypersensitivity to both phenytoin and phenobarbital. *Arch Intern Med* 144:1677, 1984
49. Brown M, Schubert T: Phenytoin hypersensitivity hepatitis and mononucleosis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 8:469, 1986 [PMID 3093562]
50. Barr RD, Copeland SA, Stockwell MC, et al: Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 57:681, 1982 [PMID 6812506]
51. Sandler RM, Emberson C, Roberts GE, et al: IgM platelet autoantibody due to sodium valproate. *Br Med J* 2:1683, 1978 [PMID 367512]
52. Roujeau J, Kelly JP, Naldi L, et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 333:1600, 1995 [PMID 7477195]
53. Klinman DM, Steinberg AD: Systemic lupus erythematosus and overlap syndromes. *Immunological Diseases*, 4th ed. Samter M, Talmage DW, Frank MM, et al, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1988, p 1335
54. Lahr MB: Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 37:693, 1985
55. Surks MI, Ordene KW, Manu DN, et al: Diphenylhydantoin inhibits the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in man and rat. *J Clin Endocrinol Metab* 56:940, 1983
56. Toone BK, Wheller M, Fenwick PBC: Sex hormone changes in male epileptics. *Clin Endocrinol* 12:391, 1980
57. Haidukewych D, Rodin EA: Chronic antiepileptic drug therapy: classification by medication regimen and incidence of decreases in serum thyroxine and free thyroxine index. *Ther Drug Monit* 9:392, 1987 [PMID

58. Engel JJ: Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. Raven Press, New York, 1993
59. Salanova V, Markand ON, Worth R: Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Ann Neurol* 51:1008, 1994
60. Sorenson JM, Wheless JW, Baumgartner JE, et al: Corpus callosotomy for medically intractable seizures. *Pediatr Neurosurg* 27:260, 1997 [PMID 9620004]
61. Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al: Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 35:27, 1994 [PMID 8112254]
62. Lowenstein DH, Alldredge BK: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970, 1998 [PMID 9521986]
63. Wilder BJ, Ramsay RE, Willmore LJ, et al: Efficacy of intravenous phenytoin in the treatment of status epilepticus. *Ann Neurol* 1:511, 1977 [PMID 883764]
64. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al: Persistent nonconvulsive status epilepticus after control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 39:833, 1998 [PMID 9701373]
65. Bleck TP: Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 21:955, 1993
66. Willmore LJ: Prognosis of epilepsy. *Prognosis in Neurological Disease*. Evans RW, Baskin DS, Yatsu FM, Eds. Oxford University Press, New York, 1989, p 483
67. Beghi E, Togoni G: Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study. *Epilepsia* 29:236, 1988 [PMID 3371280]
68. Kotagal P, Rothner AD, Erenberg G, et al: Complex partial seizures of childhood onset: a five-year follow-up study. *Arch Neurol* 44:1177, 1987 [PMID 3314811]
69. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, et al: Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 38:47, 1997 [PMID 9024183]
70. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, et al: Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 39:206, 1998 [PMID 9578002]
71. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, et al: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 256:238, 1986 [PMID 3723710]

72. Delgado-Escueta AV, Janz D: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 42(suppl 5):149, 1992
73. Yerby MS: Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin* 12:749, 1994
74. Lindhout D, Meinardi H: Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 2:396, 1984 [PMID 6147468]
75. Rosa FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 324:674, 1991
76. Willmore LJ: The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 36(suppl):S14, 1995

Figuras



Figura 1 Ausencias de la infancia: electroencefalograma Electroencefalograma obtenido por medio de electrodos fijos al cráneo del paciente y reformado usando una conversión análoga a digital. Los patrones de fondo normales son interrumpidos por poliespigas generalizadas y después descargas de espigas y ondas lentas a 3/seg. Este EEG es típico de los pacientes con ausencias de la infancia. Las líneas verticales más oscuras indican un segundo, la sensibilidad es de $7 \mu\text{V/mm}$.



Figura 2 Crisis parciales complejas: electroencefalograma Electroencefalograma obtenido por medio de electrodos fijos al cráneo del paciente y reformado usando una conversión análoga a digital. Ocurre una descarga epileptiforme focal aislada en los cuatro registros inferiores siete segundos después de iniciado el EEG. Este patrón EEG interictal es típico de un paciente con crisis parciales complejas originadas en el lóbulo temporal. Las líneas verticales más oscuras indican un segundo, la sensibilidad es de $7 \mu\text{V/mm}$.

XIII TRASTORNOS DEL SUEÑO

DR. SUDHANSU CHOKROVERTY

Los misterios del sueño han intrigado por mucho tiempo a científicos, filósofos y poetas.¹ El sueño y el estado de alerta son dos procesos biológicos básicos que tienen funciones y controles independientes. El sueño se ha definido con base en criterios de comportamiento (v.gr., falta de motilidad o motilidad discreta, ojos cerrados, respuesta marcadamente disminuida a estímulos externos, una postura característica y un estado de inconciencia reversible) y criterios fisiológicos (v.gr., lecturas características obtenidas por electroencefalografía [EEG], electro-oculografía [EOG] y electromiografía [EMG]).² La medicina del sueño está ganando aceptación como una subespecialidad de la ciencia médica. Muchos de los misterios sobre el sueño comienzan a revelarse al conocerse más sobre el sueño ordenado y anormal.

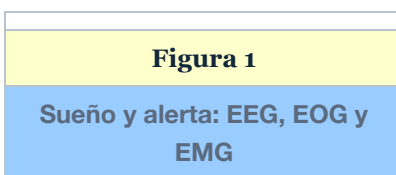
No se conoce con exactitud cuales son las funciones biológicas del sueño, aunque se sabe que el sueño es indispensable y que su privación causa somnolencia y deterioro de la atención y el desempeño. Se considera que el sueño tiene funciones restauradoras, conservadoras, adaptativas y de consolidación.¹ La teoría de que el reforzamiento de la memoria y la consolidación tienen lugar durante el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) se ha fortalecido por datos científicos recientes.³ Se han realizado varias sugerencias respecto a las funciones fisiológicas del soñar: activar redes neurales cerebrales, reestructurar y reinterpretar datos almacenados en la memoria y eliminar información inútil del cerebro. Sin embargo, aún se desconocen las funciones exactas de soñar.

Corresponde al médico de primer contacto tener un índice alto de sospecha sobre la presencia de trastornos del sueño. Una vez reconocidos, la mayoría de los padecimientos pueden manejarse con cierta consulta. El paso inicial consiste en tratar cualquier condición que pueda causar hipersomnia o insomnio, mejorando o curando así el trastorno de sueño. Sin embargo, el tratamiento de los trastornos idiopáticos del sueño se maneja mejor por un especialista. El impacto de los trastornos del sueño no se confina a las horas de sueño, sino que se manifiesta durante el día, causando alteración en las funciones diarias normales.

Fisiología del sueño

ESTRUCTURA Y FASES DEL SUEÑO

El sueño se divide en dos estados independientes: sueño sin movimientos oculares rápidos (noMOR) y de movimientos oculares rápidos (MOR). El sueño noMOR se divide a su vez en cuatro fases (ver adelante), principalmente con base en criterios electroencefalográficos [ver figura 1a]. El sueño noMOR y MOR se alterna en ciclos, cada uno con duración de 90 a 100 minutos. Se observan cuatro a seis de estos ciclos durante un periodo de sueño normal. El primer tercio de un periodo de sueño normal está dominado por sueño de ondas lentas (ver adelante) y el tercero por sueño MOR.



Sueño sin movimientos oculares rápidos

En el estadio I de sueño noMOR, el ritmo de ondas alfa (8-13 Hz) característico del estado de alerta disminuye a menos del 50 por ciento en una época (i.e., un segmento de 30 segundos de un trazo polisomnográfico, con velocidad del papel de 10 mm/seg), y aparece una mezcla de ritmos más lentos en las ondas theta (4 a 7 Hz). La actividad por EMG disminuye un poco y puede ser evidente el movimiento rotatorio y lento de los ojos [ver figura 1b]. Hacia el final del estadio noMOR I, comienzan a aparecer ondas agudas en el vertex. En las personas normales el estadio noMOR II comienza 10 a 12 minutos después del estadio I. Las características EEG del estadio II consisten en husos de sueño (12 a 18 Hz, con más frecuencia 14 Hz) y complejos K mezclados con ondas agudas en el vertex [ver figura 1c]. Los ritmos de fondo del sueño noMOR en fase II consisten en ondas theta y delta (< 4 Hz). Menos del 20 por ciento del periodo es ocupado por ondas delta. La fase II del sueño noMOR dura de 30 a 60 minutos. Durante la fase III del sueño noMOR las ondas delta ocupan el 20 a 50 por ciento del periodo [ver figura 1d], y durante la fase IV las ondas delta ocupan más del 50 por ciento [ver figura 1e]. Juntas las fases III y IV del sueño no MOR constituyen el sueño de ondas lentas.

Sueño de movimientos oculares rápidos

Sesenta a 90 minutos después de que inicia el sueño se observa el primer episodio de sueño MOR. Los trazos EEG durante éste se caracterizan por ritmos rápidos y actividad de ondas theta, algunas de las cuales tienen apariencia de dientes de sierra [ver figura 1f]. La característica del sueño MOR es la presencia de movimientos oculares rápidos en todas

direcciones y la disminución marcada o ausencia de actividad muscular en la EMG de barbilla. El sueño MOR tónico se caracteriza por desincronización entre el EEG y la atonía muscular, y el sueño MOR fásico consiste en movimientos oculares rápidos así como cambios fásicos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, respiración irregular y movimientos fásicos de la lengua. Pueden aparecer algunos periodos de apnea o hipopnea durante el sueño MOR.

EVOLUCION DE LOS PATRONES DE SUEÑO

Los requerimientos de sueño varían mucho desde la infancia a la edad avanzada. Los recién nacidos tienen un patrón de sueño polifásico, con 16 horas de sueño por día en los primeros días de vida. De los tres a cinco años de edad los requerimientos de sueño disminuyen a alrededor de 10 horas al día. En los niños preescolares el sueño adopta un patrón bifásico. Los adultos tienen un patrón de sueño monofásico, con una duración promedio de 7.5 a 8.0 horas por noche, pero este cambia a un patrón bifásico en los ancianos.

En los recién nacidos la cantidad de sueño en estado MOR es del 50 por ciento, pero para los seis años de edad ha disminuido al patrón adulto habitual de 25 por ciento. A los tres meses de edad se observa ya el patrón cíclico noMOR-MOR del adulto, y comienzan a aparecer los husos de sueño. Los complejos K se observan por primera vez alrededor de los seis meses de edad. La atenuación de la amplitud de las ondas delta y los despertares repetidos (incluyendo despertar temprano en la mañana) son características importantes del sueño en los ancianos.

NEUROANATOMIA FUNCIONAL

Los sustratos neuroanatómicos del sueño MOR y noMOR se localizan en partes separadas del sistema nervioso central.⁴

El sueño MOR se genera por neuronas en la región pontomesencefálica.⁵ Las células que activan el sueño MOR son neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo pedunculopontino del tegmento y el núcleo laterodorsal del tegmento en la región pontomesencefálica. Estas células disparan al máximo durante el sueño MOR. Las células que desactivan el sueño MOR son neuronas aminérgicas localizadas en el locus cerúleo y el núcleo raquídeo, y se inactivan durante el sueño MOR. Una acción recíproca en el tallo cerebral entre las neuronas activantes y desactivantes del MOR es la responsable de la generación y mantenimiento de esta fase del sueño.

Las neuronas hipnogénicas activas para el sueño noMOR se localizan principalmente en dos regiones: (1) el área preóptica del hipotálamo y el prosencéfalo basal y (2) las

neuronas en la región del núcleo solitario en la médula. El núcleo reticular del tálamo parece ser responsable de la generación de husos de sueño. El sueño es resultado de mecanismos tanto pasivos como activos.⁶ Además, se piensa que la hipotonía muscular durante el sueño MOR depende de potenciales inhibitorios posinápticos generados por axones descendentes del puente dorsal.^{7,8} El papel de los neurotransmisores y de los neuropéptidos no se ha aclarado, se considera que modulan los diversos estadios y ciclos del sueño.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL SUEÑO

Ocurren diversos cambios en el comportamiento y fisiológicos durante el estado de alerta normal, el sueño noMOR y el sueño MOR [ver tabla 1]. Estos cambios se observan sobre todo en los sistemas nervioso somático y autonómico, los sistemas respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal, la función endócrina, renal y sexual, y la termorregulación.

Tabla 1 Características de comportamiento y fisiológicas de los estados de alerta

	<i>Características</i>	<i>Despierto</i>	<i>Sueño noMOR</i>	<i>Sueño MOR</i>
Comportamiento	Postura	Erecta, sentado o recostado	Recostado	Recostado
	Movilidad	Normal	Poco reducida o ausente, cambios posturales	Muy reducida a ausente, movimientos mioclónicos
	Respuesta a estímulos	Normal	Poco o muy reducida	Muy reducida a ausente
	Nivel de alerta	Alerta	Inconciencia reversible	Inconciencia reversible
	Posición y movimientos oculares	Abiertos	Cerrados	Cerrados
		Movimientos oculares caminantes (MOC)	Movimientos oculares caminantes (MOC)	Movimientos oculares caminantes (MOC)
Fisiología	EEG	Ondas Alfa	Sincronizado	Ondas theta o en sierra
		Desincronizado		Desincronizado
	EMG (tono muscular)	Normal	Poco reducido	Muy reducida a ausente
	EOG	MOC	MOL	MOR
	Frecuencia cardíaca	Ritmo sinusal normal	Bradicardia	Braditaquiarritmia
	Presión arterial	Normal	Disminuida	Variable
	Gasto cardíaco	Normal	Disminuido	Disminuye más
	Frecuencia respiratoria	Normal	Disminuida	Variable
				Pueden ocurrir apneas
	Ventilación alveolar	Normal	Disminuida	Disminuye más
	Tono muscular de las vías respiratorias altas	Normal	Poco reducido	Regular a muy reducido o ausente

	Resistencia de las vías respiratorias altas	Normal	Poco aumentada	Muy aumentada
	Flujo sanguíneo cerebral	Normal	Poco aumentado	Muy aumentado
	Actividad parasimpática	Normal	Poco aumentada	Muy aumentada
	Actividad simpática	Normal	Poco reducida	Regular a muy reducida o variable
	Tumescencia del pene o clítoris	Normal	Normal	Muy aumentada
	Termorregulación	Normal	Poco reducida	Ausente
noMOR- no movimientos oculares rápidos MOR-movimientos oculares rápidos				

Durante el sueño tanto noMOR como MOR, las neuronas respiratorias en la región pontomedular muestran menor velocidad de disparo. El tono muscular en las vías aéreas superiores disminuye en el sueño noMOR y desaparece en el MOR, causando aumento en la resistencia respiratoria. Dos sistemas independientes, el metabólico (o automático) y el voluntario (o de comportamiento), controlan la respiración durante el sueño y el estado de alerta.¹⁰⁻¹² Los sistemas metabólico y voluntario operan durante el estado de alerta, mientras que solo el sistema metabólico está activo durante el sueño noMOR. El estímulo de despertar que actúa a través del sistema activador reticular ascendente también actúa como estímulo tónico para la ventilación. Las respuestas ventilatorias a la hipercapnia y a la hipoxia están moderadamente reducidas en el sueño noMOR y muy disminuidas durante el sueño MOR.^{13,14} El volumen corriente y la ventilación alveolar disminuyen durante el sueño, la tensión arterial de oxígeno disminuye un poco y la tensión de bióxido de carbono arterial aumenta durante el sueño tanto noMOR como MOR. Por lo tanto, la respiración es vulnerable durante el sueño normal y pueden ocurrir algunos periodos de apnea, en especial al inicio del sueño y durante la fase MOR. La frecuencia cardiaca, presión arterial, gasto cardiaco y resistencia vascular periférica disminuyen durante el sueño noMOR y aún más durante el MOR.

Durante el sueño se presentan cambios importantes en las secreciones endócrinas. La secreción de hormona del crecimiento muestra un aumento pulsátil durante el sueño noMOR durante el primer periodo de sueño normal. La secreción de prolactina también aumenta 30 a 90 minutos después del inicio del sueño. El sueño inhibe la secreción de cortisol. La secreción de hormona estimulante del tiroides alcanza un pico por la tarde y

después disminuye durante toda la noche. Los niveles de testosterona en el hombre son más altos durante el sueño, aunque no se ha demostrado una relación clara entre las concentraciones de hormonas gonadotrópicas y el ciclo sueño-vigilia en niños o adultos. La melatonina, liberada por la hipófisis, tiene su secreción más alta durante la noche, con un ligero decremento durante el sueño MOR.

La temperatura corporal comienza a disminuir al inicio del sueño y alcanza su mínimo durante el tercer ciclo de sueño. La termorregulación se mantiene durante el sueño noMOR, pero no existe en el sueño MOR. Durante el sueño MOR ocurre erección del pene y tumefacción del clítoris.

RITMOS CIRCADIANOS

Circadiano significa un periodo de 24 horas. Sin embargo, el ritmo circadiano humano es de alrededor de 25 horas. La existencia de los ritmos circadianos se conoce desde que, en 1731, el astrónomo francés J.J.D. de Mairan notó un ritmo circadiano en una planta.¹⁵ El núcleo supraquiasmático del hipotálamo parece ser el sitio de este reloj biológico. El ritmo de la temperatura corporal sigue en forma estrecha el ritmo circadiano de sueño y despertar, pero es independiente a éste. La disfunción de los ritmos circadianos causa algunos trastornos importantes del sueño en humanos (ver adelante).

Enfoque general de los trastornos del sueño

Las quejas por el sueño son muy comunes en la población general. De acuerdo con un reporte de la Comisión Nacional para la Investigación de los Trastornos del Sueño de los EUA, hasta 40 millones de personas en este país sufren de trastornos crónicos del sueño y despertar.

CLASIFICACION

En 1990, la Asociación Americana de Trastornos del Sueño estableció la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño [ver tabla 2] en la que se definen cuatro categorías: disomnias, parasomnias, trastornos del sueño asociados con padecimientos médico-psiquiátricos y trastornos del sueño propuestos.¹⁶

Tabla 2 Clasificación internacional de los trastornos del sueño

<i>Disomnias</i>	<i>Parasomnias</i>	<i>Trastornos del sueño asociados con trastornos médicos/psiquiátricos</i>
• Trastornos intrínsecos del sueño ◦ Insomnio psicofisiológico ◦ Mispercepción del estado de sueño ◦ Insomnio idiopático ◦ Narcolepsia ◦ Hipersomnia recurrente ◦ Hipersomnia idiopática ◦ Hipersomnia postraumática ◦ Síndrome de apnea obstructiva del sueño ◦ Síndrome de apnea central del sueño ◦ Síndrome de hipoventilación alveolar central ◦ Trastorno de movimiento periódico de las extremidades ◦ Síndrome de piernas inquietas • Trastornos extrínsecos del sueño ◦ Higiene inadecuada del sueño ◦ Trastorno ambiental del sueño ◦ Insomnio por altitud ◦ Trastorno de ajuste de sueño	• Trastornos del despertar ◦ Despertares confusos ◦ Sonambulismo ◦ Terrores nocturnos • Trastornos de transición sueño-vigilia ◦ Trastorno de movimientos rítmicos ◦ Inicio de sueño ◦ Hablar durante el sueño ◦ Calambres nocturnos en las extremidades • Parasomnias asociadas con sueño MOR ◦ Pesadillas ◦ Parálisis de sueño ◦ Alteración en la erección del pene relacionada al sueño ◦ Erecciones dolorosas durante el sueño ◦ Paro sinusal relacionado al sueño MOR ◦ Trastorno de comportamiento asociado al sueño MOR • Otras parasomnias ◦ Bruxismo ◦ Enuresis ◦ Síndrome de deglución anormal	• Trastornos mentales ◦ Psicosis ◦ Trastornos del estado de ánimo ◦ Trastornos de ansiedad ◦ Trastornos de pánico ◦ Alcoholismo • Trastornos neurológicos ◦ Trastornos cerebrales degenerativos ◦ Demencia ◦ Parkinsonismo ◦ Insomnio familiar fatal ◦ Epilepsia relacionada al sueño ◦ Estado epiléptico eléctrico del sueño ◦ Cefaleas relacionadas al sueño • Otros trastornos médicos ◦ Enfermedad del sueño ◦ Isquemia cardíaca nocturna ◦ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ◦ Asma relacionada al sueño

◦ Síndrome de sueño insuficiente ◦ Trastorno de límite de sueño ◦ Trastorno asociado al inicio del sueño ◦ Insomnio por alergia a alimentos ◦ Síndrome de alimentación (bebida) nocturna ◦ Trastorno de sueño dependiente de hipnóticos ◦ Trastorno de sueño dependiente de estimulantes ◦ Trastorno de sueño dependiente de alcohol ◦ Trastorno de sueño inducido por toxinas • Trastornos del ritmo circadiano del sueño ◦ Síndrome de cambio de zonas de tiempo ◦ Trastorno de sueño por cambios de turno ◦ Trastorno de patrón irregular sueño-vigilia ◦ Síndrome de fase tardía del sueño	relacionada al sueño ◦ Distonía paróxistica nocturna ◦ Síndrome de muerte súbita inexplicable nocturna ◦ Ronquido primario ◦ Apnea infantil del sueño ◦ Síndrome de muerte súbita infantil ◦ Mioclonías benignas neonatales durante el sueño	◦ Reflujo gastroesofágico relacionado al sueño ◦ Enfermedad ulcerosa péptica ◦ Síndrome de fribrositis <i>Trastornos del sueño propuestos</i> • Sueño más corto • Sueño más largo • Síndrome de estado subalerta • Mioclonías fragmentarias • Hiperhidrosis del sueño • Trastorno del sueño asociado al ciclo menstrual • Trastorno del sueño asociado al embarazo • Alucinaciones hipnagógicas aterradoras • Taquipnea neurogénica relacionada al sueño • Laringoespasma relacionado al sueño • Síndrome de ahogamiento durante el sueño

◦ Síndrome de fase avanzada del sueño ◦ Trastorno de sueño vigilia no de 24 horas		

Las disomnias se dividen en intrínsecas, extrínsecas y trastornos del ritmo circadiano de sueño. Los trastornos intrínsecos son provocados por causas dentro del organismo, mientras que los extrínsecos se deben a factores ambientales. Los trastornos del ritmo circadiano se deben a alteración en los horarios de sueño-vigilia. Las parasomnias ocurren durante la transición sueño-vigilia y durante los despertares parciales. Se caracterizan por movimientos o comportamientos anormales que se incluyen en el sueño sin alterar necesariamente su estructura. Muchos padecimientos médicos, psiquiátricos y neurológicos se asocian con insomnio e hipersomnias. Los trastornos del sueño sobre los que existe poca información se clasifican como trastornos propuestos.

DIAGNOSTICO

Enfoque clínico

Las tres molestias más frecuentes por las que los pacientes solicitan atención médica son la somnolencia excesiva durante el día, el insomnio y los movimientos o comportamientos anormales durante el sueño. Los pacientes con insomnio pueden referir: dificultad para iniciar o mantener el sueño, despertar frecuente o muy temprano, fatiga durante el día, falta de concentración, irritabilidad, ansiedad, depresión y dolores musculares. El insomnio puede ser primario (i.e., sin causa aparente) o asociado a trastornos psiquiátricos (v.gr., ansiedad, ataques de pánico y depresión), estrés y otros factores psicofisiológicos, trastornos médicos (v.gr., asma bronquial, enfermedad coronaria, úlcera péptica y trastornos reumatológicos), dolor en cualquier parte del cuerpo, trastornos en el horario vigilia-sueño y otros trastornos del ritmo circadiano de sueño, y abuso de alcohol o medicamentos.

Los pacientes con hipersomnias pueden referir somnolencia excesiva durante el día, falta de alivio de los síntomas después de dormir un poco más en la noche, incapacidad para concentrarse y trastornos cognoscitivos y motores. La causa más común de hipersomnolencia en el día es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), otras causas importantes son la narcolepsia, de privación crónica de sueño, el síndrome de sueño insuficiente, la apnea central del sueño (asociada con disfunción del sistema

nervioso central), el síndrome de hiperventilación alveolar primaria, diversos trastornos psiquiátricos y médicos, abuso de medicamentos y alcohol, hipersomnias postraumáticas, hipersomnia periódica e hipersomnia idiopática del sistema nervioso central. Algunos pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES) y trastornos del ritmo circadiano del sueño pueden tener también hipersomnolencia durante el día.

El primer paso para evaluar a un paciente con un trastorno del sueño es realizar una historia, que debe incluir preguntas directas sobre los hábitos de sueño, consumo de medicamentos y alcohol, historia familiar e historia de padecimientos psiquiátricos, médicos y neurológicos previos y actuales. Se realizarán las pruebas diagnósticas necesarias para confirmar los datos obtenidos en la historia clínica. La investigación electrofisiológica de los pacientes con probables trastornos del sueño debe planearse junto con un especialista.

Diagnóstico de laboratorio

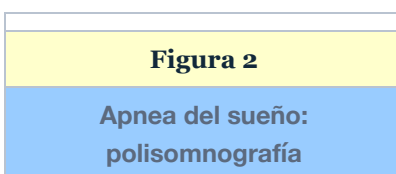
Las dos pruebas de laboratorio más importantes para los trastornos del sueño son el estudio polisomnográfico (PSG) de toda la noche y la prueba de latencia del sueño múltiple. Los estudios PSG registran diversas variables fisiológicas en forma simultánea (v.gr., EEG, EMG, EOG, electrocardiografía flujo de aire en la nariz y boca, esfuerzo respiratorio y saturación de oxígeno). La polisomnografía durante la noche es importante para confirmar el diagnóstico de somnolencia excesiva durante el día o síndrome de apnea obstructiva del sueño y para demostrar la gravedad de la apnea del sueño, la hipoxemia y la fragmentación del sueño. También determina la presión óptima de la presión positiva continua a las vías aéreas (PPCA) como tratamiento para el síndrome de apnea obstructiva del sueño. La polisomnografía nocturna apoya el diagnóstico de narcolepsia y de parasomnias. Cuando se realiza con registro simultáneo de video puede confirmar el trastorno del comportamiento del sueño MOR (TCM) y es de especial utilidad para demostrar movimientos y comportamientos anormales durante el sueño nocturno en pacientes con parasomnias y convulsiones nocturnas.

La prueba del sueño de latencia múltiple es indispensable para demostrar somnolencia patológica¹⁷ (v.gr., latencia de inicio del sueño menor de cinco minutos) y para diagnosticar narcolepsia. La presencia de dos sueños con inicio MOR de cuatro o cinco estudios de siesta y de somnolencia patológica apoya el diagnóstico de narcolepsia.

Deben realizarse estudios de resonancia magnética y otras técnicas de neuroimagen para excluir lesiones neurológicas estructurales. Siempre deben realizarse pruebas de laboratorio adecuadas para excluir cualquier trastorno médico como causa del insomnio o hipersomnia del paciente.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

La apnea, o suspensión de la respiración durante el sueño, es de tres tipos⁴: central, obstructiva y mixta. En la apnea central, tanto el flujo de las vías respiratorias superiores (v.gr., faringe y nariz) y el esfuerzo por el diafragma y otros músculos respiratorios cesa. Por el contrario, durante la apnea obstructiva el flujo de aire cesa mientras el esfuerzo continúa [ver figura 2]. En la apnea mixta, un periodo inicial de apnea central es seguido de un periodo de apnea obstructiva. El tipo más frecuente de apnea es el SAOS.



El SAOS es común en hombres mayores de 40 años, con una prevalencia de más del cinco por ciento. Entre las mujeres, la incidencia de SAOS es mayor después de la menopausia. La patogenia del SAOS incluye factores anatómicos locales (v.gr., angostamiento de las vías respiratorias superiores y relajación excesiva de los músculos, con aumento de la resistencia de las vías respiratorias) y factores neurológicos que pueden causar disfunción de las neuronas respiratorias en el tallo cerebral.

Síntomas Los síntomas durante el sueño nocturno del síndrome de apnea obstructiva del sueño incluyen ronquidos intensos (con frecuencia de largo tiempo de evolución), ahogamiento, suspensión de la respiración, sentarse para respirar, movimientos anormales, reflujo gastroesofágico, nicturia, enuresis nocturna (en especial en niños) y en ocasiones hiperhidrosis.

El principal síntoma diurno del SAOS es la somnolencia excesiva durante el día, los pacientes se quedan dormidos en momentos y lugares inapropiados y pueden sufrir accidentes automovilísticos. No funcionan de modo adecuado durante el día y se quejan de cefaleas matutinas y falta de memoria, los hombres pueden sufrir impotencia. La duración prolongada y la naturaleza no restauradora de los periodos de somnolencia diurna los distinguen de los episodios de sueño de la narcolepsia. El examen físico revela obesidad en el 50 por ciento de los casos y en muchas ocasiones se encuentran alteraciones anatómicas locales de las vías aéreas superiores. La hipoxemia repetida asociada con suspensión de la respiración durante el sueño puede causar hipertensión, arritmias cardíacas y falla cardíaca.

Tratamiento El tratamiento general del SAOS consiste en evitar sedantes, hipnóticos y alcohol y, en pacientes obesos, reducir el peso.¹⁸ Los casos leves de SAOS pueden mejorar con este manejo general. En ocasiones los pacientes mejoran con medroxipro-gesterona o protriptilina, pero los tratamientos farmacológicos siguen siendo poco satisfactorios.¹⁸

La aplicación de PPCA es eficaz en más del 70 por ciento de los casos moderados a severos, y es el mejor tratamiento disponible en la actualidad.¹⁹ Mejora la apnea al abrir las vías aéreas superiores y actuar como una férula neumática, eliminando las apneas obstructivas, las hipoxemias y el sueño fragmentado. Primero debe determinarse la presión óptima de la PPCA durante la polisomnografía nocturna. Después el paciente conseguirá una unidad para uso doméstico que empleará durante la noche.

En los pocos casos de SAOS severo que no mejoran con PPCA puede requerirse uvulopalatofaringoplastía y otro procedimiento quirúrgico, aunque su utilidad no se ha demostrado del todo. Se ha probado la uvulopalatofaringoplastía con laser. El compromiso respiratorio o la apnea severos asociados con arritmias cardíacas peligrosas crea una situación grave que puede requerir traqueostomía de urgencia. En pacientes con trastornos neuromusculares puede requerirse ventilación intermitente con presión positiva a través de una mascarilla nasal para tratar la hipoventilación o apnea del sueño.

Narcolepsia

Las manifestaciones clínicas más importantes de la narcolepsia son los ataques de sueño y la cataplejía.²⁰ Los episodios de sueño narcoléptico suelen comenzar en pacientes de 15 a 25 años de edad, aunque pueden ocurrir antes o después. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes tiene una historia familiar positiva. Existe una intensa asociación entre la narcolepsia y la presencia de los haplotipos DRw15 (antes DR2) y DQw6 (antes DQw1).

Síntomas El ataque clásico de sueño narcoléptico consiste en un deseo irresistible de dormir en un lugar y circunstancias inapropiadas. Los episodios duran de algunos a 30 minutos, y el paciente se siente descansado al despertar. Las manifestaciones iniciales de la narcolepsia suelen ser ataques de sueño, y después de meses o años la mayoría de los pacientes sufre cataplejía, durante la cual pierden en forma temporal el tono muscular. La cataplejía suele ser desencadenada por un estímulo emocional. El paciente puede colapsarse en forma momentánea y caer al piso o simplemente doblarse hacia adelante por unos segundos y recuperar después el estado de alerta.

Otras manifestaciones de la narcolepsia incluyen alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas (sueños atemorizantes o vívidos al quedarse dormido o despertar), parálisis de sueño (sentir menos capacidad o debilidad focal en un lado del cuerpo o en

una extremidad durante el periodo de transición entre el sueño y el despertar), alteraciones del sueño nocturno y comportamientos automáticos (durante el cual el paciente puede repetir la misma acción o manejar hacia un sitio sin recordar los eventos). La narcolepsia es un trastorno de por vida, pero se vuelve menos severo al avanzar la edad. En algunos pacientes los ataques de sueño de narcolepsia pueden asociarse con apnea del sueño.

Tratamiento La administración de estimulantes, como pemolina, metilfenidato, dextroanfetamina y metanfetamina, es el tratamiento de elección para los ataques de sueño de la narcolepsia, el metilfenidato es el medicamento más empleado.^{20,21} El tratamiento de la cataplejia y de otros síntomas de la narcolepsia consiste en la administración de antidepresivos tricíclicos como protriptilina, imipramina y clomipramina. También puede ser útil tomar siestas cortas durante el día e ingresar a grupos de apoyo para pacientes con la enfermedad.

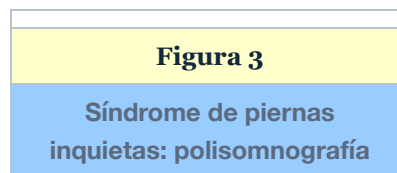
Síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño

El síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño son trastornos de por vida que pueden comenzar a cualquier edad. El SPI es más severo en personas de edad media o ancianas, en las que tiene un curso progresivo y crónico.^{22,23} La prevalencia de MPES aumenta con la edad.

Síntomas El síntoma fundamental del SPI es un complejo sensorimotor caracterizado por sensaciones desagradables intensas principalmente en las piernas (por lo general debajo de las rodillas), pero en ocasiones en los brazos. El paciente se siente forzado a mover las piernas para aliviar este síntoma desagradable. Los síntomas de disestesia e inquietud motora son peores por la noche y en reposo en la tarde e inicio de la noche, e interfieren con el inicio del sueño. Alrededor de la tercera parte de los pacientes tiene historia familiar de un padecimiento semejante, lo que sugiere un modo dominante de herencia. Por lo menos el 80 por ciento de los pacientes con SPI presentan también MPES (ver adelante). Además, los enfermos pueden tener movimientos periódicos y no periódicos de las extremidades mientras están despiertos y en reposo. El examen neurológico es normal en los tipos primario (idiopático) de SPI, es importante excluir posibles causas de un SPI secundario (v.gr., polineuropatía y radiculopatía). Debido al insomnio nocturno, el paciente puede tener hipersomnolencia durante el día y apnea del sueño ocasional.

En algunos casos el síndrome MPES ocurre como una condición primaria asociada con SPI. Se caracteriza por movimientos repetidos y estereotipados de las extremidades durante el sueño noMOR. Los movimientos suelen ser extensión del primer ortojo, dorsiflexión del tobillo y flexión de la rodilla. En ocasiones se observan movimientos

semejantes en los brazos. Ocurren por lo menos cuatro movimientos consecutivos en forma periódica o casi periódica, con un intervalo promedio de 20 a 40 segundos (rango de 5 a 120 segundos) y una duración de 0.5 a 5.0 segundos [ver figura 3].²⁴ Este síndrome ocurre como una condición aislada o puede asociarse con gran número de otros padecimientos médicos, neurológicos, del sueño y con medicamentos (v.gr., antidepresivos tricíclicos y levodopa).²³ Puede presentarse con o sin despertar. En algunos pacientes, en especial en aquellos cuya condición se asocia con despertar repetido y fragmentación del sueño, el MPES puede causar trastornos del sueño.



Tratamiento Existen tres grupos de medicamentos con los que pueden manejarse el SPI y el MPES: medicamentos dopaminérgicos (v.gr., carbidopa-levodopa), benzodiazepinas (v.gr., clonacepam) y opioides (v.gr., codeína, propoxifeno, oxicodona y metadona).²³ El principio básico del tratamiento consiste en comenzar con una dosis pequeña alrededor de una a dos horas antes del sueño. En algunos casos puede administrarse una dosis extra al acostarse y también a la mitad de la noche si el paciente despierta.

Trastornos del ritmo circadiano del sueño

En los trastornos del ritmo circadiano del sueño los pacientes tienen problemas para dormir por desincronización entre el ritmo circadiano interno y el horario externo.^{25,26} El insomnio de estos trastornos suele asociarse con otras molestias somáticas. Los trastornos más frecuentes son el asociado con viajes por aire a través de zonas de horario, y los cambios de turno en el trabajo (que se observan en pacientes sin turno fijo). En el síndrome de fase tardía del sueño el paciente tiene dificultad para dormir por la noche, se acuesta muy tarde (v.gr., 2:00 A.M.) y se despierta tarde en la mañana. Los pacientes con síndrome de fase avanzada del sueño se acuestan temprano y despiertan temprano, este trastorno es frecuente en pacientes con depresión y en ancianos normales.

Tratamiento El tratamiento con adecuación de la luz y cronoterapia puede ser eficaz en estos trastornos. Los trastornos por viajes y cambios de turno pueden tratarse con zolpidem. En la actualidad se evalúa el uso de melatonina para el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano.

Insomnio

El insomnio puede ocurrir a cualquier edad. El paciente puede quejarse de dificultad para iniciar o mantener el sueño o de despertar temprano en la madrugada y no poder volver a dormir.²⁸ El insomnio puede asociarse con diversas enfermedades médicas, psiquiátricas y neurológicas o puede ser inducido por medicamentos o alcohol. Lo más común es que se deba a trastornos psiquiátricos o psicosociales, siendo la depresión y la ansiedad los más importantes. En la depresión es característico el despertar temprano en la mañana. En algunos casos no se encuentra la causa del insomnio, que se denomina idiopático o primario y se considera un trastorno de por vida.

Tratamiento Para el insomnio temporal o de corta duración es adecuado administrar tratamiento con sedantes-hipnóticos (v.gr., zolpidem) o benzodiacepinas de acción corta o intermedia (v.gr., temacepam) durante algunas noches a algunas semanas. Los medicamentos hipnóticos no deben usarse para el insomnio crónico. El mejor tratamiento para los pacientes con insomnio crónico consiste en combinar medidas generales (v.gr., establecer horas fijas para acostarse y levantarse, evitar bebidas cafeinadas, tabaco y alcohol antes de acostarse, y realizar ejercicio regular, de preferencia cuatro a seis horas antes de acostarse), tratamiento de control de estímulos, restricción de sueño, entrenamiento en relajación y otros tratamientos psicológicos.²⁸ Los sedantes-hipnóticos deben usarse para el insomnio asociado con depresión.

Parasomnias

Trastornos de despertar parcial Los trastornos por despertar parcial incluyen el despertar con confusión, el caminar dormido y los terrores nocturnos.²⁹

El despertar con confusión, que ocurre durante el sueño de ondas lentas y principalmente antes de los cinco años de edad, se caracteriza por confusión, comportamiento autonómico leve e inapropiado. La mayoría de los casos son benignos.

El caminar dormido o sonambulismo es frecuente en niños entre los cinco y los 12 años de edad. Comienza con actividad motora súbita que se origina durante el sueño de ondas lentas durante el primer tercio del periodo de sueño. Los episodios generalmente duran menos de 10 minutos. Se observa alta incidencia de historia familiar positiva y alteraciones psicopatológicas en los adultos con sonambulismo, pero no en los niños. Se han reportado lesiones y acciones violentas durante el caminar dormido. La privación del sueño, la fatiga, las enfermedades concomitantes y los sedantes actúan como factores precipitantes.

Los terrores nocturnos también ocurren durante el sueño de ondas lentas. Su incidencia es mayor entre los cinco y los siete años de edad. Como con el sonambulismo, la incidencia de casos familiares y trastornos psicopatológicos es alta en adultos, pero no en

niños. Los episodios se caracterizan por síntomas autonómicos y motores intensos, incluyendo un grito intenso y aterrador. Muchos pacientes tienen también sonambulismo. Los factores precipitantes también son semejantes (ver antes).

No se requiere tratamiento especial para la mayoría de las parasomnias. Si los episodios de sonambulismo o de terror nocturno son frecuentes puede intentarse el tratamiento con un antidepresivo o una benzodiacepina durante un periodo breve.

Distonía paroxística nocturna Aunque la distonía paroxística nocturna se clasifica dentro de las parasomnias noMOR [ver tabla 2], la mayoría de los casos, en especial los ataques de duración breve, parecen representar un tipo de convulsión del lóbulo frontal.³⁰ El inicio puede ocurrir en cualquier momento desde la infancia a la quinta década de la vida y rara vez es familiar. Los episodios ocurren en forma súbita por sueño no MOR. El tipo más común consiste en un periodo de duración corta (de 15 segundos a menos de dos minutos), en raros casos es de mayor duración (de más de dos minutos a más de una hora).³¹ Los ataques se caracterizan por balismo, movimientos coreoatetoides o distónicos, que pueden ocurrir en racimos. El EEG suele ser normal. El tratamiento de elección es la carbamacepina.

Trastorno del comportamiento del sueño MOR El TCM es una parasomnia importante del sueño MOR que se observa en ancianos.³² Se caracteriza por pérdida intermitente de la hipotonía o atonía muscular relacionada al MOR y aparición de varias actividades anormales durante el sueño. El paciente presenta comportamiento violento durante el sueño MOR, lesionándose o lesionando a su compañero de cama. La condición puede ser idiopática o secundaria a enfermedad neurológica (v.gr., enfermedad de Parkinson, atrofia sistémica múltiple, atrofia olivopontocerebelosa y otras lesiones estructurales del tallo cerebral). En ocasiones el TCM se asocia con alcoholismo o ingestión de medicamentos (v.gr., sedantes-hipnóticos, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos). El dato más importante en el estudio polisomnográfico es la presencia de sueño MOR sin atonía muscular. En experimentos se ha producido un comportamiento semejante por la lesión bilateral alrededor del locus ceruleus en gatos. La mayoría de los casos de TCM responden a dosis pequeñas de benzodiacepinas (v.gr., clonacepam).

Bibliografía

1. Chokroverty S: An overview of sleep. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)

- 2. Tobler I: Is sleep fundamentally different between mammalian species? Behav Brain Res 69:35, 1995**
- 3. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, et al: Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. Science 265:679, 1994 [PMID 8036518]**
- 4. Chokroverty S: Sleep, breathing, and neurological disorders. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)**
- 5. McCarley RW: Neurophysiology of sleep: basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)**
- 6. Steriade M, McCarley RW: Brainstem Control of Wakefulness and Sleep. Plenum Publishing Corp, New York, 1990**
- 7. Chase MH, Morales FR, Boxer PA, et al: Effect of stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis on the membrane potential of cat lumbar motoneurons during sleep and wakefulness. Brain Res 386:237, 1986 [PMID 3779411]**
- 8. Sakai K, Sastre JP, Salvert D, et al: Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat: an HRP study. Brain Res 176:233, 1979 [PMID 227527]**
- 9. Porkka-Heiskanen T, Strecker E, Thakkar M, et al: Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. Science 276:1265, 1997 [PMID 9157887]**
- 10. Chokroverty S: Physiological changes in sleep. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)**
- 11. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration (pt 1). N Engl J Med 297:92, 1977**
- 12. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration (pt 2). N Engl J Med 297:138, 1977**
- 13. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration (pt 3). N Engl J Med 297:194, 1977**
- 14. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al: Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. Am Rev Respir Dis 125:286, 1982 [PMID 7065538]**

15. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al: Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 126:758, 1982 [PMID 7149440]
16. de Mairan JJD: *Observation botanique. Histoire de l'Academie Royale des Sciences*. Imprimerie Royale, Paris, 1731, p 35
17. The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota, 1997
18. Carskadon MA, Dement W, Mitler MM, et al: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9:519, 1986 [PMID 3809866]
19. Pack AI: Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med* 39:517, 1994
20. Sanders MH, Stiller RA: Positive airway pressure in the treatment of sleep-related breathing disorders. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)
21. Aldrich MS: Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 50 (suppl 1):S2, 1998
22. Guilleminault C: Narcolepsy. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)
23. Fry JM: Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology* 50 (suppl 1):S43, 1998
24. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 10:634, 1995
25. Hening WA, Walters AS, Chokroverty S: Motor functions and dysfunctions of sleep. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)
26. Coleman RH: Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*, 1st ed. Guilleminault C, Ed. Addison-Wesley Publishing Co, Menlo Park, California, 1982, p 265
27. Mahowald MW, Ettinger MG: Circadian rhythm disorders. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)

- 28.** Richardson GS, Malin HV: Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and treatment. *J Clin Neurophysiol* 13:17, 1996 [PMID 8988283]
- 29.** Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, et al: Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 244:1328, 1989 [PMID 2734611]
- 30.** Hauri PJ: *Case Studies in Insomnia*. Plenum Publishing Corp, New York, 1991
- 31.** Broughton RJ: *Parasomnias. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 2nd ed. Chokroverty S, Ed. Butterworth Heinemann, Boston (in press)
- 32.** Meierkord H, Fish DR, Smith SJ, et al: Is nocturnal paroxysmal dystonia a form of frontal lobe epilepsy? *Mov Disord* 7:38, 1992
- 33.** Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P: Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:375, 1986
- 34.** Mahowald MW, Schenck CH: REM sleep behavior disorder. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Kryger MH, Roth T, Dement DC, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994, p 574

Figuras

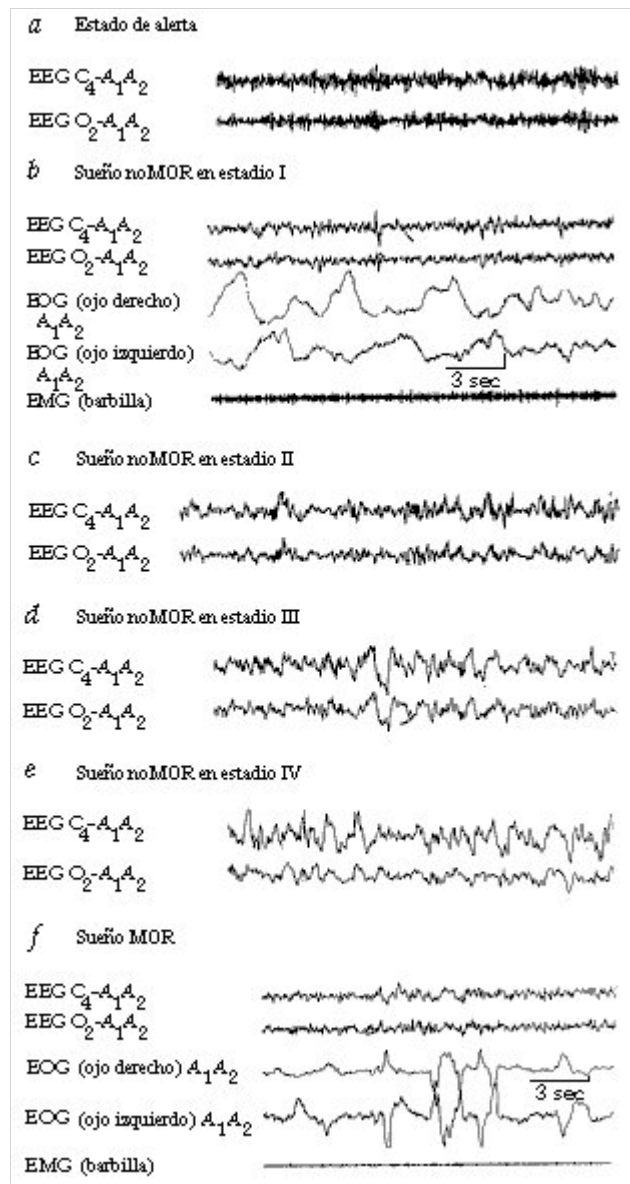


Figura 1 Sueño y alerta: EEG, EOG y EMG El sueño y estado de alerta humano se caracterizan por diferentes trazos obtenidos en el electroencefalograma (EEG), electroculografía (EOG) y electromiografía (EMG). Un trazo se EEG muestra la actividad de ondas alfa (9 a 10 Hz) característica del estado de alerta en los adultos (a). El sueño noMOR en fase I se caracteriza por ondas theta de baja amplitud (4 a 7 Hz) mezcladas con una pequeña cantidad (<50 por ciento) de actividad de ondas alfa y ondas agudas en el vertex, movimientos en círculo lentos en los registros de EOG del ojo derecho e izquierdo y actividad tónica de la barbilla (b). El trazo de EEG del sueño noMOR en fase II muestra husos de sueño (c). En el EEG del sueño noMOR en fase III, el 20 a 50 por ciento de una época es ocupada por ondas de 2 Hz o menos con una amplitud de más de 75 μV (d), mientras que en el sueño noMOR en fase IV estas ondas constituyen más del 50 por ciento de una época (e); estas dos fases juntas forman el sueño de ondas lentas. El sueño MOR (f) se caracteriza en el trazo de EEG por ondas theta y beta (> 13 Hz) de baja amplitud y frecuencia mixta, incluyendo una pequeña cantidad de ondas alfa sin husos de sueño o complejos K. Se observan movimientos oculares rápidos en las lecturas de EOG. La EMG de la barbilla muestra reducción marcada o ausencia de actividad tónica.

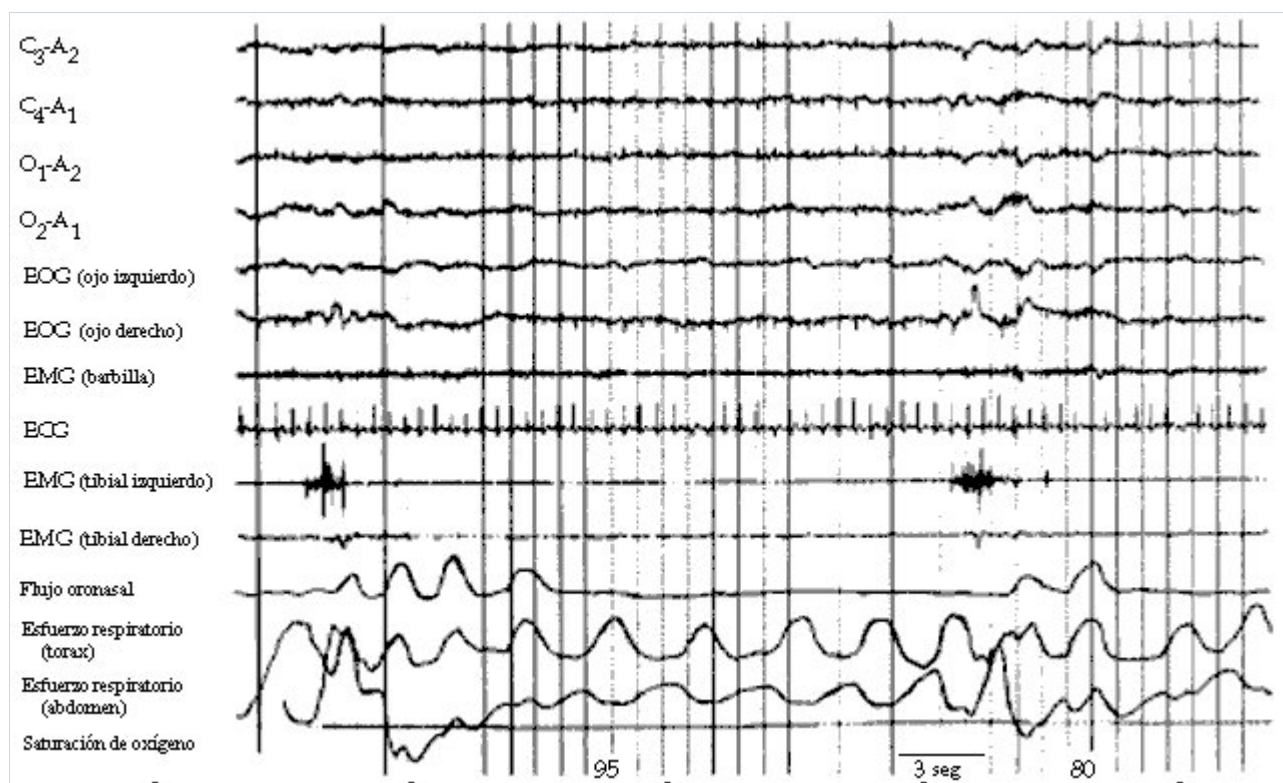


Figura 2 Apnea del sueño: polisomnografía Registro polisomnográfico (PSG) de un paciente con síndrome de apnea del sueño que incluye trazos de EEG (cuatro canales), lecturas de EOG de ambos ojos, EMG del músculo del mentón (i.e., barbilla), electrocardiograma, EMG de los músculos tibiales izquierdo y derecho y registros de flujo oronasal, esfuerzo respiratorio (torácico y abdominal) y saturación de oxígeno. El estudio PSG mostró episodios de apnea obstructiva del sueño durante el estadio I del sueño noMOR seguido de despertares.

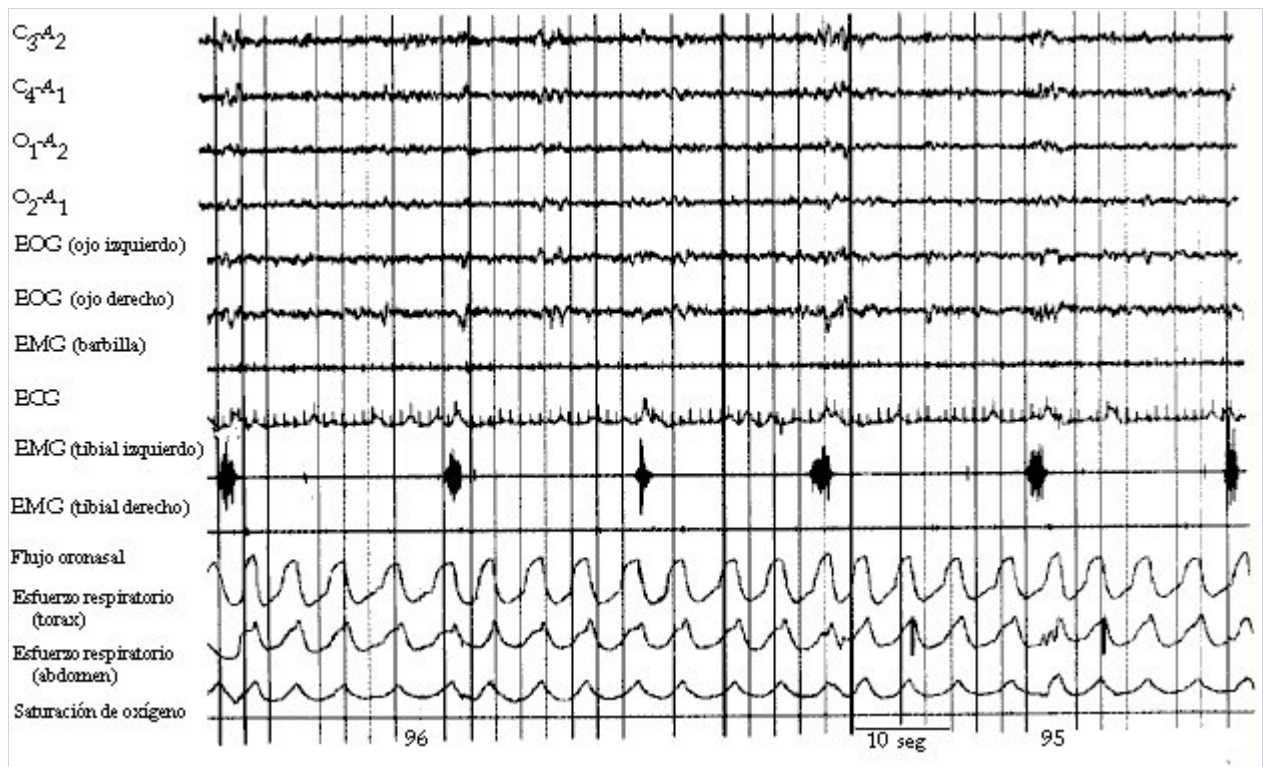


Figura 3 Síndrome de piernas inquietas: polisomnografía Registro polisomnográfico (PSG) de un paciente con síndrome de piernas inquietas (SPI) que incluye trazos de EEG (cuatro canales superiores), lecturas de EOG de ambos ojos, EMG del músculo del mentón (i.e., barbilla), electrocardiograma, EMG de los músculos tibiales izquierdo y derecho y registros de flujo oronasal, esfuerzo respiratorio (torácico y abdominal) y saturación de oxígeno. La EMG del tibial izquierdo reveló movimientos periódicos de la extremidad durante el sueño.

XIV DOLOR

DR. RICHARD PAYNE

DR. ROBERT R. ALLEN

Definición

El Comité de Taxonomía de la Asociación Internacional de Dolor lo define como un proceso sensorial o emocional asociado con daño tisular.¹ El dolor agudo, como el que ocurre en los traumatismos, alerta al paciente hacia la presencia de estímulos dañinos o potencialmente dañinos. El dolor crónico no es solo una extensión temporal del dolor agudo. La lesión tisular persistente y la activación de nociceptores, en especial en presencia de inflamación, causan cambios farmacológicos, fisiológicos y anatómicos en el procesamiento del sistema nervioso central de la información nociceptiva.² También puede ocurrir dolor en ausencia de actividad nociceptiva.

El dolor agudo puede ser recurrente en los procesos patológicos como el cáncer,³ la anemia de células falciformes,⁴ el SIDA,⁵ la esclerosis múltiple,⁶ y otros padecimientos en los que se presenta lesión tisular recurrente, progresiva o ambas. El dolor crónico no puede ya advertir al paciente de la lesión, por lo que no tiene utilidad. El dolor agudo e intenso puede asociarse con ansiedad y temor, y suele acompañarse de activación fisiológica del sistema nervioso simpático. El estado denominado de dolor crónico es usado por algunos clínicos para describir a los pacientes que refieren dolor en forma prolongada, incluso si no existe un componente de daño tisular asociado. El dolor crónico se caracteriza por adaptación de la actividad simpática y desarrollo de síntomas vegetativos crónicos, incluyendo disminución en el apetito, malestar, alteraciones del sueño e irritabilidad. El estado de dolor crónico suele asociarse con depresión, enojo y otros estados afectivos.⁷

Epidemiología

El dolor es el motivo más común por el que los pacientes acuden al médico. Las molestias por un dolor reciente causan 40 millones de consultas anuales. Casi 64 millones de personas sufren dolor relacionado a traumatismos cada año. El dolor crónico es responsable de pérdidas por \$4 billones de dólares por días laborales perdidos por año, y se pierden hasta \$65 millones por año como resultado de menor productividad laboral.⁸

El dolor que complica a las enfermedades agudas, crónicas o procedimientos médicos también es común. En Estados Unidos se realizan más de 20 millones de cirugías por año,⁹ y hasta 29 millones de personas presentan dolor posoperatorio no controlado. Alrededor de 35 millones de personas sufren cefalea crónica, y otros 16 millones tienen lumbalgia crónica. Las quemaduras causan secuelas muy dolorosas en hasta dos millones de personas cada año. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con cáncer tienen dolor de severidad por lo menos moderada, y el 46 por ciento de los pacientes con cáncer refieren un dolor que no puede controlarse solo con analgésicos.¹⁰ Casi todos los pacientes con cáncer avanzado tienen dolor severo.^{11,12} El SIDA se asocia con dolor en el 83 por ciento de los pacientes.⁵

El dolor agudo y crónico puede considerarse como un problema de salud pública. Por fortuna se ha aprendido mucho sobre los mecanismos fundamentales del dolor. Este capítulo revisa los adelantos en la neurobiología de la nocicepción y los lineamientos clínicos actuales para evaluar y tratar el dolor agudo y crónico, incluyendo el llamado dolor neuropático, que es el que complica a la lesión o enfermedad neurológica.¹³

Clasificación del dolor

Tradicionalmente, el dolor asociado con enfermedades como cáncer o esclerosis múltiple ha servido como modelo del dolor agudo y crónico. Se han definido varios tipos fisiológicos de dolor: somático, visceral, neuropático y síndrome de dolor regional complejo, antes conocido como dolor simpático [ver *tabla 1*].^{13,14}

Tabla 1 Categorías fisiológicas del dolor

<i>Tipo de dolor</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>Mecanismos posibles</i>
Nociceptivo	Artritis, fractura, metástasis ósea, celulitis	Activación de nociceptores
Visceral	Pancreatitis, úlcera péptica, infarto del miocardio	Activación de nociceptores
Neuropático	Herpes zoster, neuropatía diabética, dolor posevento cerebrovascular, neuralgia del trigémino	Descargas ectópicas dentro del sistema nervioso central, actividad espontánea en los nervios, formación de neuromas, otros
Síndromes de dolor regional complejo ¹⁴	Dolor focal persistente después de un traumatismo con o sin evidencia de afección simpática	Sensibilización de las neuronas espinales, transmisión efáptica, otros

DOLOR SOMATICO

El dolor somático o nociceptivo ocurre como resultado de activación de nociceptores en los tejidos cutáneo y musculoesquelético profundo. Por lo general, el paciente puede localizar el dolor en forma exacta en el sitio del daño, puede sentirlo en la piel o más profundo en estructuras musculoesqueléticas.

DOLOR VISCERAL

El dolor visceral se debe a isquemia, infiltración, compresión, distensión y torsión o estiramiento de las vísceras torácicas, abdominales o pélvicas. Típicamente está mal localizado y con frecuencia se asocia con náusea, vómito y diaforesis; en especial cuando es agudo. El dolor visceral con frecuencia se refiere a sitios cutáneos distantes al sitio de la lesión (v.gr., dolor en la mandíbula asociado con presión subesternal profunda durante el infarto agudo del miocardio o dolor en el hombro con la irritación diafragmática. Puede ocurrir dolor en el sitio cutáneo referido.¹⁵ El dolor visceral es mediado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Se han identificado los llamados nociceptores silenciosos en los tejidos viscerales.¹⁶ Los nociceptores silenciosos no son activos hasta

que son sensibilizados por estímulos inflamatorios y otros estímulos químicos. Una vez sensibilizados, estos receptores responden con muchas de las mismas características neurofisiológicas que los nociceptores en los nervios somáticos. La sensibilización de los nociceptores viscerales silenciosos ha sido implicada en el desarrollo de dolor abdominal crónico asociado con síndromes como enfermedad inflamatoria intestinal.

DOLOR NEUROPATICO

El dolor neuropático es causado por lesión en el sistema nervioso central o periférico y puede ocurrir sin lesión persistente al tejido.¹⁷ El dolor ocasionado por lesiones de los nervios periféricos (en especial lesiones de origen traumático y que interrumpen en forma parcial o completa la transmisión sensorial aferente entre los sistemas periférico y del sistema nervioso central) se ha denominado en ocasiones dolor por desaferenciación. El dolor debido a lesión a la médula espinal o cerebro, en especial cuando complica a padecimientos vasculares, desmielinizantes o traumáticos del SNC, suele denominarse dolor central. El dolor ocasionado por lesión nerviosa suele ser severo y su calidad es diferente de la del dolor somático o visceral. El dolor neuropático se describe como sordo y constante, con frecuencia con sensación de presión, exacerbado por paroxismos de sensación quemante o eléctrica. Estos paroxismos de dolor pueden asociarse con actividad espontánea y ectópica en los sistemas nervioso central y periférico.^{18,19}

Rara vez es posible comprender del todo la fisiopatología del dolor en un paciente específico, y con frecuencia varios mecanismos fisiológicos diferentes originan dolor en el mismo paciente. Sin embargo, las inferencias clínicas respecto a los mecanismos de dolor en circunstancias específicas suelen permitir implicaciones diagnósticas y terapéuticas.¹³ Por ejemplo, la presencia de un dolor paroxístico o lancinante origina la sospecha de etiología neuropática, incluso en ausencia de alteraciones sensoriales, motoras o de cambio en los reflejos. Los antidepresivos tricíclicos o los anticonvulsivantes pueden ser útiles para manejar el dolor lancinante cuando los analgésicos tradicionales, como los opioides o los antiinflamatorios no esteroides (AINE) han fracasado.^{20,21}

SINDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

Un nuevo término, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), es el preferido en lugar del término de distrofia simpática refleja o dolor simpático, para evitar inferencias respecto a la presencia o ausencia de afección simpática en el estado asociado de dolor.¹⁴ El SDRC se clasifica en dos tipos: el tipo I es el reconocido en forma tradicional y no incluye lesión a los nervios; el tipo II se asocia con el término histórico de causalgia, para distinguir a los pacientes con lesión nerviosa. Cualquiera de los tipos de SDRC puede presentar datos de hiperactividad simpática regional y responder a la interrupción simpática, siendo por tanto mediado por la vía simpática. Sin embargo, cualquiera puede

también responder a tratamiento analgésico más convencional sin intervención sobre el sistema nervioso simpático. Los signos y síntomas de lesión nerviosa o distrofia (v.gr., atrofia muscular, osteoporosis y signos neurofisiológicos y electrofisiológicos de lesión neurológica) no son predictivos en la respuesta definitiva al tratamiento en el SDRC.²²

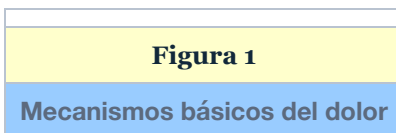
Neurobiología de la nocicepción y el dolor

El dolor es una experiencia subjetiva que tiene componentes tanto sensoriales como afectivos. La percepción del dolor incluye una serie de procesos neurofisiológicos complejos²³ que tienen cuatro componentes distintos: trasducción, transmisión, modulación y percepción.²⁴ La trasducción es el proceso por el que un estímulo nocivo es convertido a un impulso eléctrico en las terminales nerviosas sensoriales apropiadas.²⁵ La transmisión es la conducción de los impulsos que se originan desde el estímulo doloroso a través de los nervios hacia el SNC, con conexiones importantes en el tálamo y proyecciones a la corteza del cíngulo, de la ínsula y somatosensorial. La modulación altera la transmisión del dolor. Existen evidencias de que existen mecanismos tanto inhibitorios como excitatorios que modulan la transmisión del impulso nociceptivo tanto en los sistemas nervioso periférico como central.^{23,26} La percepción del dolor probablemente se localiza a nivel del tálamo, siendo la corteza esencial para la discriminación de experiencias sensoriales específicas.^{27,28} No es necesario que ocurran todos los pasos para que una persona sufra dolor. Por ejemplo, se piensa que la neuralgia del trigémino es causada por descargas medioaxonales iniciadas en el sitio de un nervio comprimido o desmielinizado. Este proceso ocurre en ausencia de trasducción de un estímulo químico a un nociceptor. Como otro ejemplo, puede no ocurrir modulación de un impulso doloroso si se lesionan trayectos específicos del sistema nervioso.

NOCICEPTORES Y FISIOLÓGIA DEL NERVIIO PERIFERICO

Los nociceptores aferentes primarios (NAP) son terminales nerviosas libres no especializadas que se encuentran prácticamente en todos los tejidos y que convierten los estímulos mecánicos, químicos y térmicos nocivos en un impulso eléctrico dentro del nervio [ver *figura 1*]. Los nociceptores normalmente no son activos en forma espontánea, pero pueden mostrar sensibilización y activarse, en especial cuando existe lesión térmica a la piel.³⁰ Los nociceptores pueden activarse o sensibilizarse por químicos endógenos que se originan de los tejidos dañados y de las células del sistema inmune. Por ejemplo, la bradicinina, la serotonina, la histamina y los iones de potasio pueden activar nociceptores,³¹ y la interleucina-1, la prostaglandina E₂, el leucotrieno B₄ y el factor de crecimiento de los nervios pueden sensibilizar a los nociceptores.³² Los impulsos dolorosos son transmitidos por fibras no mielinizadas (fibras C) y fibras con mielina muy delgada (A-delta). Alrededor del 10 por ciento de todas las fibras nerviosas periféricas

cutáneas mielinizadas llevan información nociceptiva, y más del 90 por ciento de las fibras no mielinizadas son nociceptivas.³¹ La activación de una sola fibra A-delta es suficiente para causar dolor y la estimulación eléctrica directa de los nociceptores no mielinizados (C) se asocia con un dolor sordo o quemante.³³ Los síntomas y signos positivos de enfermedad nerviosa periférica (v.gr., signo de Tinel o prueba de Lasegue positiva cuando existe compresión de la raíz S1) se asocian con actividad espontánea en el nervio periférico. Las parestesias son representadas por actividad paroxística ectópica y descargas de alta frecuencia (>220Hz) en el nervio periférico.³⁴



La estimulación repetitiva del nociceptor puede causar daño tisular, disminuir el umbral de activación y producir hiperalgesia primaria (mayor dolor). El dolor causado por estímulos que normalmente no producen dolor, como presión o movimientos simples, puede ser resultado de nociceptores o un sistema nervioso sensibilizados.

La hiperalgesia secundaria se refiere a la expansión de la zona de hiperalgesia cutánea fuera del área de lesión [*ver figura 1*]. Es causada por cambios en el SNC por la lesión inicial.³⁵ Es posible que la hiperalgesia secundaria se deba al llamado dolor diseminado que ocurre en ausencia de lesión o enfermedad activa o recurrente.

Inflamación

Una de las causas más comunes del dolor es la inflamación. Entre los mediadores inmunológicos, el leucotrieno B₄, actuando a través de vías intracelulares recién descritas, puede tener un papel crucial en la inflamación, incluyendo la determinación de la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria.³⁶ Es probable que los nervios contribuyan al proceso de inflamación activa (i.e., inflamación neurogénica).³⁷ Las neuronas sensoriales pueden liberar sustancia P y péptido relacionado al gen de la calcitonina, y las neuronas simpáticas aferentes pueden liberar prostaglandina E₂.³⁸ Estos procesos pueden perpetuar la inflamación, y podrían explicar los padecimientos inflamatorios crónicos de la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el cerebro.

Una cascada de eventos es responsable en gran parte del dolor asociado con padecimientos inflamatorios como la artritis, el cáncer, la infección y el dolor posquirúrgico. Los pasos de la cascada que incluye la conversión del ácido araquidónico a través de la cicloxigenasa a prostaglandians son terapéuticamente importantes porque

son inhibidos por varios AINE. La administración espinal de AINE bloquea la hiperalgesia producida por la inyección de formalina en las patas traseras de los animales, lo que indica que las prostaglandinas son importantes en la acción antiinflamatoria tanto central como periférica de los AINE.³⁹ Los esteroides pueden bloquear el proceso inflamatorio en otros pasos en la cascada de la inflamación.

Los opioides pueden tener un sitio periférico de acción cuando existe inflamación.⁴⁰ Los estudios han demostrado que los opioides administrados tópicamente a los tejidos periféricos en sitios de inflamación reducen la excitabilidad de la fibra aferente y son antinociceptivos. La inflamación puede alterar el perineurio y exponer los receptores a opioides preexistentes al ambiente externo.⁴⁷ También existen receptores de opioides en células que migran al tejido inflamado.⁴² Consistentes con estas observaciones hechas en animales, la inyección intrarticular de morfina es eficaz en el tratamiento del dolor posoperatorio en humanos.⁴³ Por lo tanto, la aplicación local de opioides que son polares y que no cruzan la barrera hemato-encefálica puede proporcionar analgesia potente en sitios periféricos de inflamación sin efectos adversos en el SNC, como sedación, náusea, depresión respiratoria y obnubilación mental.

EL ASTA DORSAL Y LAS VIAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES DE DOLOR

Las fibras aferentes primarias, cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglión de la raíz dorsal, conectan con una segunda célula neuronal, localizada dentro del asta dorsal de la médula espinal. Las fibras aferentes de los nociceptores entran a la médula espinal lateralmente en la raíz dorsal y ascienden o descienden varios segmentos en el trayecto de Lissauer antes de hacer sinapsis en el asta dorsal.

El asta dorsal consiste de seis láminas. Las láminas I y II son los sitios de terminación de las fibras primarias aferentes C. Juntas constituyen la sustancia gelatinosa, que es importante para la integración y modulación de la información nociceptiva que llega.⁴⁴ La lámina V es el sitio en que se localizan neuronas de segundo orden y rango dinámico amplio (RDA) y nociceptivas específicas (NE), que reciben señales de neuronas primarias nociceptivas y no nociceptivas. Las neuronas NE responden solo a estímulos nocivos intensos en el campo receptivo periférico, las neuronas de RDA responden a estímulos inocuos y nocivos de muchos tipos. Ambos tipos de neuronas parecen ser importantes para codificar información nociceptiva: la respuesta de neuronas NE indica la presencia o ausencia de estímulos que dañan el tejido, mientras que la respuesta de neuronas de RDA proporciona información sobre la calidad y quizá la localización del estímulo.²³ La variedad de los estados de dolor crónico puede explicarse en términos de los impulsos a estas células y sus conexiones supraespinales.

El primer sitio de modulación de la información nociceptiva en el SNC ocurre en el asta

dorsal de la médula espinal. La sensibilización central es dependiente de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) por aminoácidos excitatorios como el glutamato.⁴⁵ El glutamato y los receptores NMDA se encuentran en alta concentración en el asta dorsal. El bloqueo de receptores NMDA por medicamentos como la ketamina, el dextrometorfán, la fenciclidina y el MK-801 reduce el aumento progresivo en el número de despolarizaciones evocadas por un solo estímulo en respuesta a la estimulación repetida de fibras periféricas C y puede también prevenir o terminar la sensibilización central una vez que esta haya comenzado.

El óxido nítrico (NO) es un neurotransmisor excitador. Debido a que es un gas, puede difundir a través de la hendidura sináptica para inducir efectos retrógrados, como la liberación de glutamato y otros neurotransmisores. También parece interactuar con neuronas adyacentes y la glía. Por lo tanto, la interferencia con la síntesis de NO tiene implicaciones importantes y diversas, incluyendo la reversión de la tolerancia a la morfina.⁴⁶ La síntesis de NO incluye la activación de la enzima NO sintetasa, que es un proceso dependiente de NMDA [ver figura 2]. Esta enzima es activada por Ca^{2+} , que ingresa a la célula por activación del receptor NMDA, un canal de calcio ionóforo.

Figura 2
Acciones del receptor de NMDA

TRAYECTOS ESPINOTALAMICOS Y OTROS SISTEMAS NOCICEPTIVOS ASCENDENTES

Los axones de las neuronas de RDA y NE en las láminas I y V se decusan en la sustancia gris central de la médula espinal y se convierten en proyecciones ascendentes de las vías neoespinotalámicas y paleoespinotalámicas. La vía neoespinotalámica se proyecta en forma monosináptica hasta el núcleo ventroposterolateral (VPL) del tálamo y quizá codifica la localización e intensidad del estímulo. La vía paleoespinotalámica envía múltiples proyecciones a la formación reticular del tallo cerebral y a las regiones mediales del tálamo antes de la terminación en el núcleo VPL. Se han identificado varios otros trayectos espinales ascendentes, incluyendo la vía espinohipotalámica, la vía espinorreticular, la vía espinopontoamígdala y el trayecto de la columna dorsal.⁴⁷ Los trayectos espinorreticular y espinocervicotalámicos ascienden en el cuadrante dorsolateral ipsilateral (separado de las vías espinotalámicas en el cuadrante anterolateral) pero se unen con la vía espinotalámica en el lemnisco medial en el tallo cerebral. Las fibras de la columna dorsal transmiten información propioceptiva y nociceptiva⁴⁸ y ascienden en el lemnisco medial ipsilateral hasta el tálamo, la estimulación de estas fibras es uno de los objetivos en el alivio del dolor.⁴⁸ Las vías de la

columna dorsal pueden ser responsables de la recurrencia de los síntomas dolorosos después de los procedimientos ablativos selectivos en las vías espinotalámicas (v.gr., cordotomía).

El dolor de estructuras de cabeza y cuello es procesado a través de los nervios craneales V, VII, IX y los tres primeros nervios espinales cervicales. El núcleo espinal del trigémino y la formación reticular adyacente son el equivalente al asta dorsal espinal. Este núcleo tiene estructura laminar y conexiones sinápticas aferentes semejantes a las del asta espinal dorsal. Neuronas de segundo orden envían proyecciones axonales al otro lado del tallo cerebral y ascienden en el lemnismo medio contralateral, terminando eventualmente en el núcleo talámico ventroposteromedial (VPM).²³ Los axones del complejo vertebrobasilar (VPL, VPM) se proyectan a la corteza somatosensorial parietal y el núcleo talámico medial lo hace al cuerpo estriado y a la corteza cerebral.

CORTEZA CEREBRAL Y DOLOR

Head y Holms postularon que el tálamo y la corteza eran esenciales para la percepción y discriminación del dolor.²⁸ Las lesiones extensas de la corteza cerebral que destruyen el área somatosensorial pueden producir dolor mínimo o nulo, mientras que las lesiones corticales pequeñas y muy localizadas fuera de esta área pueden asociarse con dolor espontáneo y aumento en la percepción del dolor.¹⁷ Los estudios clásicos de mapeo cortical de Penfield demostraron que la estimulación cortical produce dolor, aunque con poca frecuencia.⁵⁰ Los pacientes con lesiones de la corteza insular pueden manifestar un síndrome llamado asimbolia del dolor. Estos pacientes no general respuestas emocionales al dolor a pesar de umbrales normales en los estímulos dolorosos cutáneos contralaterales a la lesión insular.⁵¹ Un mayor apoyo del papel específico de la corteza en la percepción y procesamiento de los estímulos dolorosos proviene de estudios en animales que demuestran respuestas neuronales NE idénticas a las encontradas en el asta dorsal de la médula espinal.²³

Una lesión en cualquier lugar de la vía espinotalámica y las proyecciones tálamocorticales puede causar dolor central.¹⁷ La hipoalgesia, o apreciación disminuida del estímulo doloroso, como un piquete o sensación térmica (en especial frío), suele acompañar en forma casi invariable a los trastornos de dolor de tipo central.¹⁷ Los mecanismos postulados para la hipoalgesia incluyen pérdida de las influencias inhibitorias en las vías excitadoras,¹⁷ así como la aparición de actividad talámica espontánea (principalmente VPL y VPM) en pacientes con síndromes de dolor central después del evento cerebrovascular.¹⁷

La imagen cerebral con tomografía de emisión de positrones (TEP) y las imágenes funcionales de resonancia magnética permiten la visualización de estructuras corticales y

talámicas asociadas con el procesamiento de estímulos dolorosos experimentales y naturales. Las áreas cortical y subcortical que se activan dependen del tipo de estímulo doloroso. En general, los estudios de imagen cerebral demuestran activación constante del tálamo, la circunvolución anterior del cíngulo y la corteza de la ínsula.^{52,53} Las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias se activan en forma menos constante.⁵⁴ Sin embargo, los estudios de TEP indican que las áreas de activación cortical observadas en dolor inducido en forma experimental no necesariamente equivale a los datos en pacientes con dolor neuropático crónico.⁵⁵

Las imágenes de TEP de personas normales sometidas a dolor inducido en forma experimental han demostrado que el flujo cerebral regional en el tálamo posterior contralateral está muy disminuido. Por el contrario, se observa mayor flujo sanguíneo cerebral regional en la ínsula anterior bilateral, la corteza parietal posterior, la corteza frontal lateral inferior bilateral y el vermis cerebeloso.⁵²

La corteza cingular anterior ha sido reconocida por mucho tiempo como una región de percepción de dolor, y las lesiones dentro de esta región causan menor dolor. Esta área de corteza recibe mayor estímulo del tálamo medial. Evidencias recientes de los estudios de TEP han confirmado el papel crucial de la corteza anterior del cíngulo en los componentes afectivos de la experiencia dolorosa.⁵⁶ La corteza anterior del cíngulo se activa en forma selectiva por estímulos térmicos dolorosos.^{53,55} La actividad metabólica es atenuada en la corteza anterior del cíngulo cuando los pacientes son sometidos a técnicas psicológicas que producen analgesia, como la hipnosis y la distracción activa.⁵⁶ El interés en la corteza del cíngulo como blanco de neuroablación para el dolor intratable se basa en parte en las observaciones que sugieren que la corteza del cíngulo puede tener un papel clave en el procesamiento de la información nociceptiva.⁵⁷

VIAS DE SUPRESION DEL DOLOR ENDOGENO

Las vías neuroanatómicas inhibitorias y excitatorias se originan en el núcleo ventorreticular medio del tallo cerebral y descienden en el fascículo longitudinal dorsal para modular la percepción y nocicepción del dolor.⁵⁸ Varios neurotransmisores importantes han sido identificados en estas vías descendentes, incluyendo norepinefrina, serotonina y compuestos opioides endógenos (v.gr., metionina-enkefalina, leucina-enkefalina y β -endorfina).²⁶ Las vías inhibitorias incluyen a las células de 'apagado', que son activadas por opioides, y las vías excitatorias a las de 'encendido', que son inhibidas por morfina. La actividad relativa de estas células determina el grado de inhibición que ocurre en esta vía de supresión de dolor.⁵⁸ Se piensa que este mecanismo proporciona las bases fisiológicas para la acción de la morfina (y otros opioides), así como otros medicamentos analgésicos, como los antidepresivos tricíclicos y los agonistas adrenérgicos alfa.

Los compuestos antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la desipramina, bloquean la recaptura presináptica de serotonina y norepinefrina, aumentando sus acciones posinápticas en las vías descendentes de supresión del dolor.⁵⁹ También se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos tienen actividad analgésica independientemente de sus efectos antidepresivos, en especial en estados de dolor neuropático como la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética.⁶⁰

Los medicamentos que son agonistas alfa₂ en los receptores adrenérgicos de la médula espinal (v.gr., clonidina) producen analgesia al administrarse en el espacio epidural.⁶¹ La fentolamina, un antagonista del receptor adrenérgico alfa₂, se ha usado también para manejar el dolor en síndromes de dolor regional, en especial cuando se sospecha dolor mediado por vía simpática. El efecto de la fentolamina puede predecir la respuesta al bloqueo simpático anestésico.⁶²

La activación de esta vía descendente por acción de los opioides endógenos puede ser responsable del fenómeno de placebo y analgesia por acupuntura.²⁶ Sin embargo, la reversibilidad no constante del placebo y la analgesia causada por acupuntura al emplear antagonistas de opioides (v.gr., naloxona) pone en duda esta teoría.

Principios en la evaluación y tratamiento del dolor

EVALUACION DEL DOLOR

En un estudio prospectivo de manejo del dolor por cáncer, el 63 por ciento de 1,170 médicos evaluados indicó que las técnicas inadecuadas para evaluar el dolor eran la principal razón para la evolución subóptima y el manejo incompleto del dolor en la práctica clínica.⁶³

El manejo exitoso del dolor inicia con una evaluación cuidadosa y exacta de la molestia [ver tabla 2]. La historia debe considerar la localización, calidad, duración, intensidad, patrón temporal y factores que aumentan o alivian el dolor. El clínico debe obtener información sobre la magnitud de la patología o daño tisular asociado con la enfermedad o padecimiento específico. En muchas enfermedades (v.gr., cáncer, SIDA y anemia de células falciformes), existe una relación burda entre el mayor dolor y la progresión de la enfermedad. Debe evaluarse el estado psicológico del paciente, así como el grado de adaptación y de apoyo familiar o social, ya que estos factores pueden influir en el significado y percepción del dolor y en la capacidad para cumplir con las recomendaciones terapéuticas. Para los pacientes con enfermedades potencialmente graves suele ser muy valioso que el médico hable con el paciente y la familia para evaluar

el significado que el dolor tiene para el paciente.

Tabla 2 Principios de evaluación del dolor

- **Proporcionar un ambiente de apoyo al paciente y a la familia, para analizar el problema del dolor y los posibles temores al respecto**
- **Preguntar sobre el dolor, medir y demostrar sus características con instrumentos simples**
- **Confiar en el reporte del paciente sobre el dolor**
- **Medir la intensidad del dolor con una escala numérica del 0 al 10 o una escala análoga visual de 10 cm**
- **Medir el alivio del dolor con una escala numérica del 0 al 10 o una escala análoga visual de 10 cm**
- **Evaluar los factores de exacerbación y alivio, en especial el impacto sobre el movimiento**
- **Evaluar el impacto psicológico y funcional del dolor en el paciente y la familia**
- **Evaluar signos de depresión, ansiedad y estrés que puedan requerir tratamiento específico**
- **Evaluar el estilo de adaptación del paciente y su familia durante periodos previos de estrés**
- **Evaluar la historia actual o previa de trastorno de abuso de sustancias en el paciente y la familia**
- **Determinar la causa del dolor siempre que sea posible**
- **Realizar un examen físico y neurológico cuidadoso**
- **Realizar evaluaciones de laboratorio y radiológicas cuando sean necesarias**
- **Ordenar radiografías, TC o IRM y estudios de medicina nuclear para determinar la presencia y magnitud de la atología somática, visceral o neurológica**
- **Evaluar la actividad de la enfermedad que podría asociarse con lesión tisular progresiva y mayor dolor (v.gr., marcadores tumorales en pacientes con cáncer, cuentas CD4 en pacientes con SIDA y niveles de hemoglobina y presencia de hemólisis en pacientes con anemia de células falciformes)**
- **Descartar otras causas de dolor (v.gr., infección, ocurrencia de otra enfermedad no relacionada)**
- **Iniciar tratamiento analgésico para facilitar la evaluación diagnóstica**
- **Tratar las causas del dolor siempre que sea posible con tratamientos específicos de la enfermedad**
- **Revalorar la respuesta al tratamiento y todas las nuevas molestias**

Un examen detallado, incluyendo un examen neurológico dirigido, siempre es

importante, en especial cuando se sospecha dolor de tipo neuropático. El estado mental del paciente debe valorarse para determinar la confiabilidad de su reporte de dolor.

Por lo general se requieren pruebas diagnósticas para determinar la etiología de la molestia. Es importante revisar los estudios radiológicos para asegurarse que se ha estudiado el área adecuada y valorar la importancia de los hallazgos anormales. Por ejemplo, un estudio de lumbalgia mostró que muchos datos anormales de la IRM que se pensaba se relacionaban con dolor no se asociaron con las molestias de los pacientes.⁶⁴ Las alteraciones en parámetros de laboratorio específicos de enfermedad (v.gr., marcadores tumorales en pacientes con cáncer, niveles de hemoglobina y presencia de hemólisis en pacientes con anemia de células falciformes en crisis vaso-oclusivas, y cuentas de CD4 en pacientes con SIDA) son indicadores sensibles de progresión de la enfermedad y pueden relacionarse con dolor antes de que se desarrollen signos físicos objetivos o hallazgos radiográficos. Es útil realizar inferencias clínicas sobre los mecanismos fisiopatológicos del dolor, ya que estos pueden guiar las evaluaciones diagnósticas e incluso ayudar en la selección de analgésicos y otros tratamientos para el dolor. El clínico tiene el compromiso de analizar en forma crítica el éxito del tratamiento evaluando en forma periódica a los pacientes en intervalos específicos, en especial cuando el dolor no se ha resuelto.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR

La evaluación cuidadosa de los factores médicos y psicológicos relevantes para el paciente con dolor debe permitir un tratamiento adecuado. Existen varias estrategias básicas para el manejo del dolor [ver tabla 3]. Aunque la farmacoterapia constituye la base del tratamiento para la mayoría de los casos de dolor, los médicos con experiencia en el tratamiento del dolor individualizan e integran con éxito las modalidades terapéuticas para cada paciente. Los medicamentos analgésicos deben prescribirse solo después de una evaluación para lograr el mejor equilibrio entre el alivio del dolor y la maximización de la función, de acuerdo con los objetivos señalados para ese paciente.⁶⁵

Tabla 3 Modalidades de manejo del dolor		
Modalidad	Ejemplos clínicos en las que se emplean	Ejemplos específicos de modalidad
Farmacoterapia	Base del tratamiento para la mayoría (o todos) los síndromes dolorosos	Ver tablas 4, 5 y 6
Tratamiento de comportamiento y psicológico	Util en casi todos los síndromes doloroso para tratar la ansiedad coexistente y mejorar las estrategias de adaptación del paciente y la familia	Ejercicios de respiración profunda y relajación Tratamiento cognitivo y de comportamiento
Tratamiento anestésico	Dolor localizado al nervio periférico o raíces espinales Dolor en la línea media o bilateral en o por debajo del tórax	Bloqueo del plexo celiaco para el cáncer de páncreas Administración de analgesia epidural o intratecal
Tratamiento neuroquirúrgico	Dolor refractario a intervenciones analgésicas o anestésicas	Cordotomía o mielotomía
Tratamiento psiquiátrico	Dolor musculoesquelético y espasmo	Hipofisectomía para el dolor metastásico difuso del hueso, aplicación local de calor, frío o ultrasonido

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala analgésica de tres etapas para el uso de analgésicos en el tratamiento del dolor por cáncer. El algoritmo se ha ampliado a otros padecimientos.⁶⁶ Por ejemplo, los clínicos con experiencia apoyan el uso de opioides para el dolor crónico de origen no maligno (v.gr., artritis, anemia de células falciformes, dolor lumbar asociado con osteoartritis y osteoporosis) en pacientes cuidadosamente seleccionados.⁶⁷ En general, debe considerarse el tratamiento opioide a largo plazo para el dolor no maligno cuando el tratamiento analgésico proporciona un alivio constante del dolor y mejora la función del paciente.

La escala de analgésicos de la OMS equipara el reporte del paciente de la intensidad del dolor con los tipos específicos de analgésicos. Los pacientes con dolor leve pueden tratarse con un analgésico no opioide, como acetaminofén, aspirina o un AINE [ver *tabla*

4]. Para el dolor moderado que no puede manejarse en forma eficaz por medicamentos no opioides, el paso II de la escala de la OMS recomienda la prescripción de los llamados opioides débiles (v.gr., codeína, hidrocodona u oxycodona) [ver tabla 5]. En teoría, los opioides no tienen un tope en relación con su eficacia analgésica. Estos medicamentos se clasifican como débiles, sin embargo, por sus efectos adversos como náusea y sedación, con frecuencia se presentan en combinaciones fijas con acetaminofén o aspirina, que limitan la dosis. Para el dolor severo que no se alivia con opioides débiles debe usarse un opioide fuerte (v.gr., morfina, hidromorfona, metadona o fentanil), ya sea solo o en combinación con un no opioide (paso III) [ver tabla 5]. En cualquier momento de la escala pueden usarse ciertos adyuvantes analgésicos para tratar síndromes específicos de dolor o contrarrestar los efectos adversos de los analgésicos opioides [ver tabla 6]. Los pacientes que presentan dolor severo deben iniciar en la fase tres de la escala y no pasar por las dos fases previas. Este enfoque terapéutico fue validado en estudios de tratamiento del dolor por cáncer. Un estudio incluyó a 2,118 pacientes con más de 140,000 días de tratamiento,⁶⁸ y se observó un resultado positivo en el 88 por ciento de los pacientes.

Tabla 4 Analgésicos no opioides que se usan para el dolor

Nombre genérico	Dosis típica de inicio
Acetaminofén	650 mg c 4 h v.o.
Aspirina	650 mg c 4 h v.o.
Ibuprofén	200-800 mg c 6 h v.o.
Tisalicilato de colina-magnesio	1,000-1,500 mg t.i.d. v.o.
Diclofenaco sódico	50-75 mg c 8-12 h v.o.
Diffunisal	500 mg c 12 h v.o.
Etodolaco	200-400 mg c 8-12 h v.o.
Flurbiprofen	200-300 mg c 4-8 h v.o.
Naproxen	250-750 mg c 12 h v.o.
Naproxen sódico	275 mg c 12 h v.o.
Oxaprozina	600-1,200 mg c 12 h v.o.
Sulindaco	150-200 mg c 12 h v.o.
Piroxicam	10-20 mg diario v.o.
Nabumetone	1,000-2,000 mg diario v.o. 50 mg c 6 h v.o.
Ketoprofeno	Oral: 10 mg c 4-6 h v.o. no más de 10 días
Ketorolaco	Parenteral: 60 mg (inicial), después 30 mg c h 6 h, I.V. o I.M., no más de 5 días
Bromfenaco sódico	25 mg c 4-6 h p.r.n. (para el tratamiento a corto plazo), aumentar la dosis a 50 mg t.i.d. si se toma con alimentos

Tabla 5 Opioides de uso común para el dolor por cáncer

<i>Opioides</i>	<i>Dosis habituales</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Opioides de la fase II de la OMS</i>		
Codeína (con acetam o AAS) • Tylenol #2 con 15 mg de codeína • Tylenol # 3 con 30 mg de codeína • Tylenol #4 con 60 mg de codeína	60 mg c 3-4 h v.o.	Las combinaciones fijas con AAS y acetam se clasifican como DEA III, la sustancia aislada como DEA II. Por lo general contienen 250 mg de acetam o AAS por tableta, debe evitarse exceder las dosis tóxicas de acetam o AAS
Hidrocodona (con acetam o AAS) • Lorcet, Lortab, Vicodin, otros	10 mg c 3-4 h v.o.	Mismos que para codeína
Oxicodona • Roxicodona (aislada) • Percocet, Percodan, Tylox, otros	10 mg c 3-4 h v.o.	Disponible en fórmulas de liberación controlada (como sustancia aislada)
Tramadol	50 mg q.i.d., v.o.	Autorizado recientemente en los Estados Unidos, aunque es un agonista opioide u, no está clasificado como tal. Bloquea la recaptura de catecolaminas, la náusea es un efecto común y pueden ocurrir crisis convulsivas en dosis >400 mg/día
<i>Opioides de la fase II/III de la OMS</i>		
Morfina • De liberación inmediata (MSIR)	30 mg c 3-4 h v.o. 10 mg c 3-4 h IV de trisalicilato	Estándar al compararlo con otros opioides, algunos clínicos no consideran que el MS Contin y el Oramorph sean terapéuticamente intercambiables

- De liberación sostenida - MS Contin, Oramorph	30 mg c 12 h v.o.	El MS Contin está disponible en tabletas de 15, 30, 60, 100 y 200 mg, el Oramorph en tabletas de 15, 30, 60 y 100 mg, también se dispone de morfina en supositorios. La MSIR se prefiere para analgesia de rescate usando preparaciones de liberación controlada
Oxicontina	20 mg c 12 h v.o.	Doble potencia que la morfina, disponible en tabletas de 10, 20 y 40 mg, la oxycodona de liberación prolongada se considera un opioide de fase II/III y se recomienda como medicina de rescate para el Oxicontin
Hidromorfona Dilaudid, otros	Dilaudid, otros	Fórmula de liberación sostenida, disponible en tabletas de 2, 4 y 8 mg, disponible como supositorios (4 mg)
Fentanil Duragesic (transdérmico)	50 µg/h c 72 h	El único opioide disponible para administración transdérmica, su potencia relativa a la morfina es cercana a 100:1, muchos pacientes requieren dosis de rescate oral
Sublimace, otros	50 µg/h por infusión continua	
Metadona	20 mg c 6-8 h v.o.	Estigmatizada por su uso para tratar la adicción a la heroína
Dolofina, otros	10 mg c 6-8 h IV	
- Levorfanol - Levo-Dromoran	4 mg c 6-8 h v.o.	Acción relativamente prolongada, puede tener mayor incidencia de efectos psicotomiméticos que otros opioides
acetam-acetominofén AAS-ácido acetilsalicílico OMS-organización mundial de la salud		

Analgésicos no opioides

La clase no opioide de analgésicos incluye acetaminofén, aspirina y AINE. A diferencia de los analgésicos opioides, estos medicamentos no producen dependencia física o tolerancia, pero tienen un límite intrínseco a su eficacia analgésica. Tanto la dosis eficaz mínima como la máxima pueden variar entre las personas. En algunos pacientes puede ser necesario ajustar la dosis dentro de un margen angosto.⁶⁹

Tabla 6 Medicamentos analgésicos adyuvantes usados para tratar el dolor relacionado con el cáncer

<i>Clave y categoría del fármaco</i>	<i>Dosis habitual</i>	<i>Indicaciones</i>
Generales, inespecíficos		
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, 10-25 mg c día v.o. > 150 mg/día Nortriptilina, 25 mg c día, > 100-150 mg/día	Dolor neuropático y musculoesquelético
Esteroides	Dexametasona, 4-16 mg/día v.o. (2-4 dosis divididas)	Esencial para la compresión de la médula espinal y la herniación cerebral, también útil en el dolor maligno de hueso y nervios
	Prednisona, 60-80 mg/día v.o. (2-4 dosis divididas)	Util para ahorrar esteroides en los pacientes muy tolerantes e íleo inducido por opioides
Fenotiacinas	Metotrimeprazine, 10-15 mg I.M. c 6 h	
Dolor neuropático		
Anticonvulsivantes	Carbamacepina, 200-800 mg-día v.o. (dosis divididas)	Util para dolor lancinante disestésico y paroxístico
	Acido valproico, 15-60 mg/kg/día v.o. (dosis divididas)	
	Gabapentin, 300-400 mg t.i.d. v.o.	
	Clonacepam, 0.5-1.0 mg t.i.d. v.o.	
Antiarrítmicos y anestésicos locales	Lidocaína, 5 mg/kg en infusión continua I.V. en 30 min Mexiletine, 450-600 mg/dí en dosis divididas v.o.	Por lo general se reserva para el dolor neuropático refractario a anticonvulsivantes y opioides
Cremas y ungüentos tópicos	Capsaicina crema al 0.075%, aplicar en el sitio del dolor por lo menos 4 veces al día	La capsaicina se usa principalmente para neuralgia posherpética
	Mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA) en crema, aplicar en el sitio de dolor 60 a 90	Con frecuencia se emplea EMLA en niños

	min antes del procedimiento	
Baclofen	5 mg b.i.d. v.o. a 150 mg/día (dosis divididas)	Util como agente de segunda línea en el dolor neuropático en combinación con anticonvulsivantes, también se usa en la espasticidad espinal
Anestésicos disociativos	Ketamina, 0.1-0.5 mg/kg/h I.V. o S.C	Los efectos sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) ocurren en dosis menores que los efectos anestésicos, pueden ocurrir también efectos psicotomiméticos
Dextrometorfán	Delsym, 15 mg b.i.d. a 1,000 mg/día	El delsym viene aislado en preparación de liberación lenta. Muchos jarabes para la tos contienen dextrometorfán
<i>Dolor óseo</i>		
Radiofármacos	Estroncio-89, 4 µC/dosis I.V.	La dosis puede repetirse si existe una respuesta analgésica positiva y adecuada reserva medular
Bifosfonatos Otros inhibidores de osteoclastos	Pamidronato, 90 mg I.V. durante 2 h,	Inhibe la resorción ósea y alivia el dolor óseo
	Calcitonina, 25 UI I.V. b.i.d. a 150 UI b.i.d.	También se usa en enfermedad de Paget, en el dolor fantasma y en los síndromes de dolor regional complejo (v.gr, distrofia simpática refleja)
<i>Dolor visceral</i>		
Ocreótid	Ocreótico, 100-600 µg/día S.C. en bolo o infusión	Util para la diarrea secretoria y la obstrucción intestinal maligna
Bloqueadores de los canales del calcio	Diltiacem	
Escopolamina	Escopolamina transdérmica y v.o	
<i>Psicoestimulantes</i>		
Otras preparaciones no controladas	Cafeína, 100-200 mg/día v.o.	Una taza de café o 12 oz de una bebida descafeinada contienen 65 mg de cafeína
Sustancias controladas	Metilfenidato, 5-20 mg/día v.o. Sulfato de	Actúa en forma aditiva con opioides para lograr analgesia y mejorar el estado de alerta

	dextroanfetamina, 5-15 mg/día v.o.	
<i>Marihuana y cannabinoides</i>	Dronabinol, 2.5-5.0 mg b.i.d. v.o.	No existe evidencia firme para sus efectos analgésicos en las dosis habituales, los efectos analgésicos de la marihuana fumada son solo anecdóticos, quizá útiles como estimulantes del apetito, antieméticos y antiglaucoma

Los AINE inhiben la enzima cicloxigenasa (COX), inhibiendo así la síntesis de prostaglandinas.⁷⁰ Las prostaglandinas sensibilizan y activan nociceptores y tienen también un efecto sobre la biosíntesis de prostaglandinas en sitios del SNC.³⁹ Debido a que los AINE y los opioides tienen mecanismos diferentes de acción, los lineamientos de la OMS y otros han recomendado la administración concomitante de ambos tipos de fármacos para proporcionar analgesia aditiva.¹² Sin embargo, este efecto aditivo no se ha confirmado en meta-análisis más recientes de estudios con dosis repetidas.⁷¹

Los efectos adversos son más comunes con el uso de la mayoría de los analgésicos no opioides. Todos pueden asociarse con toxicidad gastrointestinal, y la complicación más seria son las úlceras y la hemorragia. Los riesgos de hemorragia gastrointestinal no son los mismos para todos los medicamentos.⁷² Esto puede deberse a que algunos AINE inhiben en forma selectiva la isoforma COX-2 que es inducida en presencia de inflamación y no es crucial para mantener el flujo sanguíneo renal y la integridad de la mucosa gastrointestinal. Los inhibidores selectivos de COX-2 (v.gr., etodolaco y nabumetone) tienen menos efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal y renales.⁷³

El uso regular y a largo plazo de acetaminofén o AINE confiere un riesgo significativamente mayor de enfermedad renal terminal.⁷⁴ El acetaminofén es equivalente a la aspirina en términos de eficacia analgésica, suele ser bien tolerado y no se asocia con los riesgos de hemorragia gastrointestinal que se asocian a los AINE. El acetaminofén es un inhibidor leve de COX, lo que al parecer explica su escasa potencia antiinflamatoria.

Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides son la base del tratamiento del dolor severo agudo y crónico. Se clasifican como agonistas puros o agonistas-antagonistas con base en sus interacciones con receptores opioides y los efectos que producen [ver *tabla 5*]. Los medicamentos agonistas-antagonistas incluyen butorfanol, nalbufina, pentazoina y dezocina. Esta clase

de opioides son agonistas parciales en los receptores opioides kappa y antagonistas en los receptores opioides mu. Debido a que son agonistas parciales, tienen un límite en su eficacia analgésica. Con frecuencia producen efectos psicomiméticos al interactuar con receptores opioides kappa. Por último, pueden precipitar supresión cuando se administran a pacientes físicamente dependientes de agonistas mu como la morfina. Por estos motivos, los opioides agonistas-antagonistas no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico.^{12,75} Son útiles para el tratamiento en dosis única o por corto plazo del dolor agudo en pacientes vírgenes a opioides.

Deben seguirse ciertos principios cuando se usan analgésicos opioides en el tratamiento del dolor por cáncer. Cuando el dolor es continuo los opioides deben administrarse con horario.^{12,75} La administración por razón necesaria suele causar que el paciente experimente múltiples periodos de dolor durante el día; este tipo de administración no se recomienda excepto para las primeras 24 a 48 horas del inicio del tratamiento opioide para determinar la dosis requerida por día. Una vez que se ha determinado la dosis diaria óptima, el opioide debe prescribirse con horario, de preferencia en una fórmula de acción prolongada (i.e., liberación sostenida o transdérmica). Muchos pacientes presentan un incremento transitorio en el dolor sobre un nivel basal.⁷⁶ Para esto debe disponerse de una dosis de rescate de un opioide de acción corta, igual a alrededor del 10 a 20 por ciento de la dosis programada para todo el día.⁷⁶

Existe variación importante entre los individuos en la dosis que se requiere para la analgesia adecuada, incluso en pacientes con síndromes de dolor semejantes.⁷⁷ La variabilidad en la respuesta a los opioides tiene componentes farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se ha demostrado que los factores genéticos son importantes para determinar la respuesta a los opioides.^{78,79} Alrededor del 15 por ciento de los blancos no tienen la enzima de fosforilación oxidativa CPDY211, que se requiere para metabolizar la codeína a morfina y, por tanto, requieren de dosis más altas de codeína. En un análisis retrospectivo, Kaiko y colaboradores observaron que los negros y los orientales que participaron en estudios clínicos de una sola dosis para determinar la eficacia a opioides reportaron el doble del efecto analgésico que los blancos.⁷⁹ El sexo también es un factor en la respuesta a opioides. Las mujeres que recibieron el medicamento agonista kappa butorfanol reportaron mayor analgesia que los hombres.⁸⁰

La morfina es el agente más empleado para el dolor severo a moderado por su disponibilidad, farmacología bien definida y costo relativamente menor.^{12,66} Sin embargo, la selección de un opioide debe basarse en factores como la conveniencia de administración, el costo, el cumplimiento y el perfil de efectos adversos para cada paciente individual. El uso a largo plazo de meperidina no se recomienda porque puede ocurrir acúmulo del metabolito tóxico normeperidina, con inquietud y crisis convulsivas.⁸¹

Cuando un paciente desarrolla efectos adversos intolerables por un opioide puede ser útil cambiar a otro analgésico opioide para obtener un balance más favorable entre la analgesia y los efectos adversos.⁸² El conocimiento de las dosis equianalgésicas de los diferentes opioides facilita el cambio de uno a otro [ver tabla 7]. Debido a que la tolerancia cruzada entre los opioides no es completa, se recomienda iniciar con la mitad de la dosis equianalgésica del nuevo medicamento.⁸³

Tabla 7 Dosis equianalgésicas de los opioides		
Medicamento	Dosis I.V.	Dosis oral
Morfina	10 mg	30 mg
Hidromorfona	1.5 mg	7.5 mg
Oxicodona	-	30 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Fentanil	0.1 mg	25 mg/h

Ciertos medicamentos adversos son comunes a todos los analgésicos opioides. La constipación es casi universal, y todo paciente debe recibir un esquema profiláctico para evitarla. El programa típico incluye el uso de un laxante con base de senósidos, suplementado según se requiera por lactulosa o leche de magnesia. La sedación es común al inicio del tratamiento después de un aumento de dosis, pero suele resolverse en algunos días. La sedación persistente puede tratarse aumentando la dosis de cafeína en la dieta o usando un psicoestimulante, como metilfenidato o dextroanfetamina, en dosis bajas [ver tabla 6]. Ocurre náusea y vómito en hasta el 30 por ciento de los pacientes que toman opioides, pero ésta se resuelve en algunos días. Cuando no, puede requerirse el uso de un fármaco antiemético (v.gr., fenotiacina o metoclopramida).

La confusión y las alucinaciones son mucho menos comunes (< 15 por ciento de los pacientes) pero suelen requerir reducción de la dosis o cambio a otro analgésico opioide. La confusión y el delirio tienen muchas otras causas potenciales en los pacientes con enfermedad. Por lo tanto, cuando ocurre un cambio en el estado mental en un paciente con un esquema de opioides estable, debe considerarse la revaloración del estado de la enfermedad antes de atribuir la confusión al opioide.⁸⁴ Otros efectos adversos relativamente infrecuentes incluyen boca seca, obstrucción urinaria y prurito.

La depresión respiratoria es una complicación poco frecuente en los pacientes que reciben opioides por tiempo prolongado. El dolor actúa como un antagonista fisiológico de los efectos depresores de los opioides sobre el SNC. También se desarrolla tolerancia a estos efectos.⁸³ Los pacientes con riesgo de depresión respiratoria son los que tienen mayores incrementos en las dosis de opioides (típicamente > 50 por ciento), y el riesgo es mayor cuando se administran sedantes en forma conjunta o cuando un anestésico o procedimiento neuroquirúrgico elimina el efecto estimulante del dolor. Con frecuencia el opioide naloxona es inadecuado para revertir la depresión respiratoria y la sedación en pacientes con cáncer que toman opioides por tiempo prolongado.⁸⁵ Deben intentarse medidas simples, como la estimulación física vigorosa para despertar al paciente, y excluir otras causas de depresión respiratoria antes de que el dolor regrese por la inyección de naloxona IV y que se inicie un síndrome iatrogénico de abstinencia a opioides. Cuando se requiere naloxona para los pacientes que han estado tomando opioides por tiempo prolongado, debe diluirse una ampolla de 0.4 mg en 10 ml de solución salina y administrarse en un bolo IV lento.⁸⁵

Los opioides pueden administrarse por infusión IV continua o subcutánea en los pacientes que no pueden recibirlos por vía oral, como los que tienen náusea y vómito intratable o que presentan tubos digestivos no funcionales.⁸⁶ La vía subcutánea se ha recomendado porque la farmacocinética de la morfina y la hidromorfona a través de la vía subcutánea es semejante a la vía IV y la administración subcutánea proporciona un grado de analgesia semejante y más conveniente a menor costo.

La tolerancia y la dependencia física, dos consecuencias farmacológicas predecibles de la administración con opioides a largo plazo, no deben confundirse con la dependencia psicológica o la adicción. La tolerancia se refiere a la necesidad de aumentar la dosis del medicamento para mantener el mismo efecto analgésico. En el área clínica, la tolerancia de los efectos analgésicos a los opioides rara vez constituye un problema importante en pacientes con síndromes de dolor estables.⁸³ Por lo general, la necesidad de aumentar la dosis de opioides para mantener la analgesia implica empeoramiento del dolor como resultado de enfermedad progresiva. Un requerimiento de mayor dosis no debe solo atribuirse a la tolerancia a los opioides, que está indicada por un acortamiento progresivo de la duración de la analgesia, lo que implica un cambio en la respuesta del receptor al opioide.⁸³ La dependencia física se refiere al desarrollo de un síndrome de supresión con suspensión súbita del tratamiento o reducción sustancial de la dosis. Este fenómeno puede ocurrir cuando se administran dosis repetidas de opioides por más de algunos días.⁸⁷

La tolerancia y la dependencia física no implican dependencia psicológica o adicción a fármacos, aunque con frecuencia éstas coexisten. La adicción es un síndrome psicológico

y de comportamiento caracterizado por uso compulsivo del fármaco, pérdida del control y uso continuo a pesar del daño al paciente.⁸⁷ En el tratamiento del dolor por cáncer con opioides a largo plazo, la adicción se desarrolla muy rara vez, aunque la dependencia física es casi universal.⁸⁷ El temor exagerado a la adicción por parte del paciente, del médico y del público en general, así como el temor por parte del médico sobre el escrutinio de su práctica por comités reguladores de fármacos,⁸⁸ constituyen barreras para el tratamiento adecuado del dolor.⁶³

Analgésicos adyuvantes

Los analgésicos adyuvantes son un grupo diverso de medicamentos indicados para usarse en ciertas circunstancias y como medio para contrarrestar los efectos adversos de los opioides en otras [ver tabla 6].⁶⁵ Estos medicamentos pueden usarse solos o en combinación con analgésicos opioides y no opioides en cualquier fase de la escala analgésica de la OMS.

Con excepción de los antidepresivos tricíclicos y de los anticonvulsivantes, el uso de fármacos adyuvantes en el dolor por cáncer es empírico. Existen pocos estudios aleatorios y controlados para definir las indicaciones para su uso en pacientes con dolor. Se ha comprobado que la amitriptilina, la imipramina, la nortriptilina y la desipramina tienen cierta eficacia analgésica en el dolor crónico, en especial de origen neuropático.²⁰ Los nuevos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, aunque con menos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos, tienen eficacia variable como analgésicos. Un estudio controlado y aleatorio en el que se usó fluoxetina en neuropatía diabética, no demostró efecto analgésico en los pacientes no deprimidos.⁸⁹ Sin embargo, la paroxetina pareció ser eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.⁹⁰

Los medicamentos anticonvulsivantes pueden ser eficaces en el manejo del dolor neuropático, en especial de los síndromes asociados con dolor paroxístico o lancinante.⁹¹ El clonacepam puede ser útil para manejar las mioclonías que ocurren como efectos tóxicos del tratamiento con opioides en dosis altas.⁹²

La lidocaína IV suele proporcionar alivio rápido del dolor neuropático.⁹³ Aunque el efecto es por corto plazo, puede persistir por más tiempo que la duración de la infusión.⁹⁴ En un estudio aleatorio y controlado de dolor neuropático por cáncer, la lidocaína IV no fue más eficaz que el placebo.⁹⁵ La mexiletina, un análogo oral de la lidocaína, se ha usado para manejar el dolor neuropático crónico.⁹⁶

Los síndromes de dolor neuropático periférico responden en ocasiones a agentes tópicos.⁹⁷ La crema de capsaicina (a concentración del 0.075 por ciento) parece reducir la

neuropatía diabética, la neuralgia posherpética y el dolor posmastectomía.^{98,99}

Los esteroides pueden aliviar con rapidez el dolor óseo metastásico, la compresión nerviosa, la cefalea asociada con tumores cerebrales y la compresión de la médula espinal epidural.¹⁰⁰ Debido a que existe la posibilidad de efectos adversos serios con el uso prolongado, los esteroides deben mejor reservarse para el uso a corto plazo o para pacientes con enfermedad avanzada.

Los psicoestimulantes, como la cafeína,¹⁰¹ el metilfenidato, la pemolina y la dextroanfetamina, son también útiles en el tratamiento del dolor por cáncer. Se ha demostrado que el metilfenidato aumenta el efecto analgésico de los fármacos opioides y disminuye la sedación asociada con su uso.¹⁰² Estos estimulantes son más útiles en pacientes que están recibiendo analgesia adecuada por opioides pero cuya calidad de vida se compromete por la sedación excesiva.

INTERVENCIONES ANESTESICAS

Administración intraespinal de analgésicos

Los opioides analgésicos pueden introducirse en el espacio epidural o intratecal para el tratamiento de pacientes seleccionados con dolor por cáncer. Las dosis pequeñas de opioides administradas por estas vías quedan colocadas muy cerca de sus receptores en el asta dorsal de la médula espinal, con lo que se logra una alta concentración local de opioides. Debido a la cantidad de fármaco administrada, se logra buena analgesia con menos efectos adversos.¹⁰³ Los opioides administrados por vía espinal pueden usarse en los pacientes cuyo dolor responde por lo menos en forma parcial a los opioides pero que no toleran los efectos adversos de los mismos por vía oral o parenteral.¹⁰⁴

Se piensa que los efectos adversos de los opioides espinales se deben en parte a la redistribución supraespinal del fármaco. Estos incluyen prurito, retención urinaria, náusea, vómito y depresión respiratoria.¹⁰⁵ La depresión respiratoria puede ocurrir pronto (en 1 a 2 horas) o ser más tardía (en 6 a 24 horas), pero el riesgo es muy bajo en pacientes que no son vírgenes a opioides. En algunos pacientes puede desarrollarse tolerancia a los efectos analgésicos de los opioides espinales con relativa rapidez.^{103,105}

La colocación del catéter se asocia con un riesgo bajo pero definido de infección epidural. Sin embargo, la analgesia epidural a largo plazo es segura y eficaz cuando los pacientes son vigilados con cuidado y reciben tratamiento pronto en cuanto se desarrollan signos de infección.^{106,107} En condiciones ideales, cuando se considera el uso de opioides espinales para el tratamiento del dolor lumbar en pacientes con cáncer, debe realizarse una IRM de la columna antes de la colocación del catéter epidural para evitar el deterioro neurológico

inesperado por la inyección en presencia de un tumor epidural.¹⁰³

Pueden administrarse otros fármacos en el espacio epidural como adyuvantes a la analgesia opioide. La clonidina epidural puede ser eficaz en pacientes seleccionados con dolor por cáncer, en especial dolor neuropático, que suele responder poco a los opioides espinales.¹⁰⁸ La coadministración de anestésicos locales, como bupivacaína (en concentración del 0.025 por ciento) y los opioides en el espacio epidural pueden aumentar también la analgesia en casos seleccionados, en especial cuando se desarrolla tolerancia a los opioides.¹⁰⁹

Anestesia regional local o bloqueo nervioso neurolítico

Los bloqueos de los nervios periféricos son muy útiles para el tratamiento del dolor somático bien localizado. Ejemplos incluyen el bloqueo de nervios intercostales para el dolor de la pared torácica, el bloqueo del ganglio de Gasser para el dolor craneofacial y el bloqueo paravertebral para el dolor radicular.¹¹⁰ Con frecuencia se usa como escrutinio el bloqueo temporal de los nervios periféricos por inyección de un anestésico local de acción corta. En los pacientes que responden bien al bloqueo temporal, el bloqueo neurolítico con alcohol absoluto o fenol puede proporcionar alivio importante. El bloque neurolítico subaracnoideo puede ser eficaz en pacientes con enfermedad avanzada y dolor limitado a algunos segmentos espinales. Los procedimientos neurolíticos son más apropiados para los pacientes con expectativa de vida limitada. Los bloqueos neurolíticos retrasan el desarrollo del dolor por desaferenciación en 6 a 12 meses.

El bloqueo del sistema nervioso simpático puede proporcionar alivio eficaz del dolor en casos seleccionados. Un meta análisis reciente mostró que el bloqueo del plexo celiaco constituye una técnica muy eficaz para manejar el dolor relacionado con neoplasias intrapancreáticas y otros cánceres abdominales.¹¹¹ El bloqueo del plexo hipogástrico superior es eficaz en algunos pacientes con dolor pélvico intratable de origen maligno.¹¹² El bloqueo del ganglio estrellado puede ser útil para tratar el dolor de la extremidad superior o de las neoplasias de cabeza y cuello, mientras que el bloqueo simpático lumbar en ocasiones es eficaz para el dolor asociado con tumores pélvicos o infiltración del plexo lumbosacro. Sin embargo, faltan estudios de eficacia comparativa entre estos procedimientos y la farmacoterapia agresiva.

PROCEDIMIENTOS NEUROABLATIVOS

Los procedimientos neuroablativos proporcionan alivio del dolor al modificar las vías del mismo. Deben considerarse para los pacientes con dolor por cáncer cuando la farmacoterapia es inadecuada o se asocia con efectos adversos no aceptables. También puede beneficiar a los pacientes incapacitados con dolor relacionado al movimiento, que

es difícil de manejar por medios farmacológicos. En general, los procedimientos neuroablativos son más adecuados para pacientes con expectativa de vida corta, porque puede ocurrir recurrencia tardía del dolor, que en ocasiones es más severo que el inicial, después de la desaferenciación.¹¹³

La cordotomía cervical interrumpe la vía espinotalámica lateral ascendente. Este procedimiento neuroablativo muy empleado suele realizarse por vía percutánea al crear una lesión de radiofrecuencia. La cordotomía está indicada para los pacientes con dolor unilateral en la extremidad inferior de origen maligno.¹¹³ Es menos útil para tratar el dolor en la línea media o bilateral. En general el dolor nociceptivo responde mejor a la cordotomía, mientras que el dolor neuropático o de desaferenciación se alivia en forma menos confiable. Las cordotomías bilaterales pueden causar disfunción vesical y sexual o compromiso respiratorio, y no se recomiendan.¹¹⁴

La mielotomía comisural interrumpe las fibras de las vías espinotalámicas porque éstas se decusan en la línea media. Puede ser eficaz para pacientes seleccionados con dolor en la extremidad inferior en la línea media o bilateral de origen maligno. La mielotomía se asocia con un riesgo relativamente bajo de producir alteraciones en la función intestinal, vesical o motora. Sin embargo, requiere de un procedimiento quirúrgico, que suele incluir una laminectomía de varios niveles. Se ha sugerido la realización de una mielotomía más limitada, en la que se realizan lesiones en la columna dorsal en forma selectiva para el alivio del dolor visceral pélvico intratable.¹¹⁵ Este procedimiento se basa en datos recientes de una vía anatómica nociceptiva específica que se origina en las vísceras pélvicas y asciende a las columnas dorsales.¹¹⁶

Se han usado las rizotomías selectivas de la zona de entrada de la raíz dorsal (RZERD) para tratar síndromes de dolor específico. La rizotomía dorsal interrumpe las raíces de los nervios sensoriales posteriores, por sección quirúrgica del nervio o neurolisis química. Puede ser eficaz para el dolor intratable de la pared torácica causado por invasión tumoral o para el dolor intratable en la región de la cabeza y cuello relacionado con tumores invasores. La ablación por RZERD es útil para tratar la avulsión dolorosa del plexo braquial; esta condición se ha asociado con focos de células hiperexcitables en las capas superficiales de la RZERD que se piensa son responsables del dolor lancinante tan importante en este padecimiento.¹¹⁷ Sin embargo, hasta el 30 por ciento de las fibras aferentes entran a la médula espinal a través de la raíz ventral,¹¹⁸ y esta puede ser la razón por la que estos procedimientos neuroablativos, así como las lesiones de RZERD y las rizotomías dorsales fallan con frecuencia para producir alivio permanente del dolor. Como cualquier procedimiento neuroablativo, la rizotomía dorsal es más adecuada para pacientes con una expectativa de vida limitada, pero puede beneficiar a algunos pacientes con síndromes de dolor no maligno, especialmente postraumático.

La cingulotomía se ha usado para manejar el dolor difuso y de la línea media de origen óseo y visceral.¹¹⁹ El mecanismo de alivio del dolor se desconoce.

La ablación de la glándula hipófisis por medios químicos, de radiofrecuencia o radioquirúrgicos pueden producir efectos analgésicos diseminados en pacientes con dolor óseo metastásico refractario a la quimioterapia primaria, radioterapia o intervenciones analgésicas agresivas.¹²⁰ El mecanismo de la analgesia se desconoce, pero puede lograrse alivio del dolor en tumores tanto dependientes como independientes de hormonas.

TRATAMIENTOS FISICOS Y PSICOLOGICOS

Los enfoques no farmacológicos casi siempre se usan como adyuvantes al manejo farmacológico del dolor, pero pueden ser útiles en todos los pacientes. La aplicación de calor o frío puede aliviar el dolor por espasmo muscular. Los masajes son útiles en el manejo del dolor miofascial. Las técnicas de contrastestimulación, incluyendo la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), parecen modificar la transmisión de los impulsos dolorosos y reducir la intensidad del dolor en algunos pacientes.¹²¹ Sin embargo, un estudio controlado y aleatorio de TENS en la lumbalgia crónica no fue eficaz.¹²²

El apoyo psicológico es importante para los pacientes con cáncer y dolor. La educación respecto a la causa del dolor, la relación del dolor con el cáncer subyacente y la evolución esperada del dolor son aspectos cruciales. El paciente debe comprender las razones por las que se ofrece un determinado tratamiento analgésico. Tranquilizar al paciente en relación con el miedo al uso de narcóticos mejora el cumplimiento. El estrés emocional o psicológico modifica la actitud del paciente hacia el dolor. Algunos pacientes pueden requerir psicoterapia de apoyo o evaluación psiquiátrica para la valoración y tratamiento de la depresión u otros padecimientos. Las técnicas de relajación, la imagen mental y la hipnosis, pueden introducirse como un adyuvante en cualquier fase del manejo farmacológico del dolor. Estas intervenciones psicológicas y farmacológicas pueden aumentar los efectos de los analgésicos y disminuir la ansiedad y el estrés emocional al aumentar la sensación de autonomía y control del paciente sobre su dolor.

Tratamiento del dolor en padecimientos seleccionados

Muchos procesos crónicos, incapacitantes o terminales pueden asociarse con dolor severo. Ejemplos incluyen el dolor asociado con SIDA, artritis y esclerosis múltiple, el dolor central después de un evento cerebrovascular, y el dolor musculoesquelético secundario a inmovilidad articular que complica enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer. Los

defectos al nacimiento relacionados con prematuridad y los traumatismos durante el nacimiento que causan deficiencias neurológicas catastróficas pueden asociarse con dolor en el neonato que es especialmente problemático de evaluar y tratar. La investigación de la fisiología de la nocicepción en el sistema nervioso en vías de desarrollo apenas comienza, y la evaluación del dolor en los niños que aún no hablan es difícil.¹²³

TRASTORNOS DOLOROSOS QUE COMPLICAN LA INFECCION POR VIH Y EL SIDA

El dolor es un problema significativo en el SIDA.⁵ Alrededor del 50 por ciento de los síndromes dolorosos en los pacientes con SIDA se relacionan en forma directa con la infección por VIH y el 30 por ciento se relaciona con el tratamiento para la infección por VIH. Los síntomas neuropáticos en los pacientes con SIDA y neuropatía periférica son frecuentes. Son comunes la polineuropatía aguda y crónica, la neuropatía sensorial distal simétrica, la plexopatía braquial, la neuralgia posherpética, la neuropatía craneal y las cefaleas por meningitis aguda y crónica. También se ha reportado un síndrome de dolor central que se asocia con abscesos de toxoplasma en el tálamo.¹²⁴ Otras complicaciones del SIDA incluyen la enfermedad gastrointestinal infecciosa que causa esofagitis y dolor abdominal, el dolor torácico por neumonía por neumocistis y las mialgias generalizadas.

DOLOR Y ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

Las hemoglobinopatías secundarias al fenotipo de células falciformes producen episodios de dolor agudo y crónico.⁴ El dolor es un indicador de severidad de la enfermedad, los pacientes que sufren más de tres episodios vasoclusivos por año tienen mayor mortalidad que los que tienen estos episodios con menos frecuencia.¹²⁵ Los episodios de vasoclusión con isquemia e infarto provocan dolor focal agudo y severo en el hueso, músculo y visceral que caracteriza a la forma recesiva homocigota de la enfermedad.

SINDROMES DE DOLOR EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Entre el 55 y el 82 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple se quejan de dolor.⁶ Las descargas espontáneas y ectópicas en axones desmielinizados parecen ser la causa del dolor paroxístico, como la neuralgia del trigémino, que con frecuencia complica a la esclerosis múltiple. El dolor periorbitario con movimiento ocular de neuritis óptica puede deberse a tracción de las meninges que envuelven el nervio óptico edematizado. El dolor en las extremidades, en especial con un componente disestésico y sensaciones dolorosas como de descarga eléctrica (v.gr., signo de Lhermitte asociado con flexión del cuello) parece ser resultado de desmielinización de la columna posterior y conducción de impulsos efápticos. Otras causas de dolor en las extremidades y columna en la esclerosis múltiple se atribuyen a alteraciones musculoesqueléticas secundarias a la marcha anormal y postura típica de los pacientes con afección más severa.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Se desarrolla dolor central postevento cerebrovascular en el 1 a 2 por ciento de los pacientes. La menor sensación a la temperatura en el lado afectado casi siempre acompaña al dolor central.¹²⁶ El síndrome de dolor central puede retrasarse durante varios años después del evento cerebrovascular. El dolor puede ser superficial o profundo, casi siempre es severo y puede asociarse con hiperalgesia y alodinia. Pueden ocurrir paroxismos de dolor severo, en ocasiones originados por estrés emocional o movimiento. Otra causa común de dolor en el paciente hemipléjico es el dolor mecánico del hombro no relacionado a la lesión central.¹²⁶

LESION DE LA MEDULA ESPINAL

Puede ocurrir dolor central por una lesión traumática en cualquier nivel de la médula espinal, por lo general en el área del déficit en la médula o en las raíces somatosensoriales. Si la raíz nerviosa está lesionada, puede agregarse dolor neuropático en una distribución radicular al dolor central de origen medular. La fisiopatología del dolor central causado por una lesión de la médula espinal no es común, y no todas las personas con lesiones semejantes desarrollan dolor. Las lesiones traumáticas de la médula que se han reportado causan dolor central incluyen hemisección de la médula, hematomielia cervical, lesiones vasculares y siringomielia. Los esteroides en dosis altas administrados horas después de la lesión pueden aliviar el dolor agudo y ayudar a la recuperación de la función neurológica.¹²⁷

Tratamiento del dolor en circunstancias especiales

DOLOR EN EL LACTANTE O NIÑO QUE NO HABLA

Aunque no es un problema común en la medicina paliativa, la evaluación y el tratamiento del dolor en el niño muy pequeño se asocia con riesgos importantes. En el feto humano están ya desarrolladas las vías neuroanatómicas necesarias para la percepción del dolor, y el análisis de las respuestas de comportamiento y fisiológicas a estímulos aparentemente dolorosos sugiere que el neonato humano percibe el dolor.¹²⁸ Deben usarse agentes analgésicos y anestésicos en los procedimientos y cirugías que se sabe son dolorosos en personas mayores, o cuando el lactante responda en forma que muestre molestia. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas a los agentes analgésicos y anestésicos en este grupo de edad son únicas.

DOLOR EN EL ANCIANO Y EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

Ocurre dolor crónico en el 20 por ciento de los pacientes mayores de 65 años.¹²⁹ Los ancianos tienen mayor sensibilidad a los medicamentos con efectos sedantes (v.gr., opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsionantes y benzodiacepinas). El volumen de líquido corporal disminuye con la edad, y esto puede afectar la distribución y concentración de medicamentos como la morfina.¹³⁰

Muchos medicamentos pueden inducir estados confusionales agudos en los ancianos y en especial en los pacientes con demencia. En los ancianos los mayores efectos adversos de los opioides incluyen constipación e hipotensión. Con ciertos opioides, como la meperidina, se acumulan metabolitos tóxicos, en especial en el caso de disfunción renal, que puede causar convulsiones, mioclonías, alucinaciones, inquietud y efectos psicomiméticos. Existe también mayor riesgo de interacciones farmacológicas. En general, los opioides y otros medicamentos que tienen vidas medias en plasma cortas (v.gr., la morfina, la hidromorfona y la oxicodona) son preferibles a los de vida media larga (v.gr., metadona o levorfanol). Cuando un medicamento tiene vida media corta existe menos probabilidad de que se acumule con las dosis repetidas y, por lo tanto, de que cause confusión.

Bibliografía

1. Mersky H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. IASP Press, Seattle, 1994, p 212
2. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on *N*-methyl-d-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44:293, 1991 [PMID 1828878]
3. Foley KM: Pain syndromes in patients with cancer. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner R, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 191
4. Payne R: Pain management in sickle cell anemia. *Anesthesiol Clin North Am* 15:2, 1997
5. Hewitt DJ, McDonald M, Portenoy RK, et al: Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain* 70:117, 1997 [PMID 9150284]
6. Stenager E, Knudsen L, Jensen K: Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 16:629, 1995 [PMID 8838789]

7. Romano JM, Turner JA: Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? Psychol Bull 97:18, 1985
8. Bonica JJ: Pain research and therapy: past and current status and future needs. Pain, Discomfort and Humanitarian Care. Ng LKY, Bonica JJ, Eds. Elsevier, New York, 1980, p 1
9. Jacox AK, Carr DB, Payne R, et al: Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR Publication No. 92-0032), Rockville, Maryland, 1992 [see *Web link*]
10. Cleeland CS, Gonin R, Harfield AK, et al: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 330:592, 1994 [PMID 7508092]
11. Jacox AK, Carr DB, Payne R et al: Management of cancer pain (Clinical Practice guideline No. 9). Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR Publication No. 94-0592), Rockville, Maryland, 1994
12. Jacox A, Carr DB, Payne R: Special report: new clinical practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. N Engl J Med 330:651, 1994 [PMID 7508094]
13. Payne R, Gonzales G: Pathophysiology of cancer pain and other terminal diseases. Textbook of Palliative Medicine, 2nd ed. Doyle D, Hanks GWC, McDonald N, Eds. Oxford University Press, Oxford, England, 1997, p 299
14. Stanton-Hicks M, Janis W, Hassenbusch S, et al: Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127, 1995 [PMID 8577483]
15. Cervero F: Visceral pain: proceedings of the fifth world congress on pain. Pain Res Clin Manage 3:216, 1988
16. McMahon SB, Koltzenberg M: Silent afferents and visceral pain: pharmacological approaches to the treatment of chronic pain fields: new concepts and critical issues. Progress in Pain Research and Management, Vol 1. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 11
17. Casey KL: Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes. Raven Press, New York, 1991
18. Wall P, Gutnic M: Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Exp Neurol 43:580, 1974 [PMID 4827166]

- 19.** Albe-Fessard DG, Lombard MC: Use of an animal model to evaluate the origin of and protection against deafferentation pain. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 5. Bonica JJ, Lindblom ULF, Iggo A, Eds. Raven Press, New York, 1983, p 691
- 20.** Max M: Antidepressants as analgesics. *Progress in Pain Research and Management*, Vol 1. Fields HL, Liebeskin JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 229
- 21.** Swerdlow M: Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 7:51, 1984
- 22.** Treede RD, Davis KD, Campbell JN, et al: The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain. *Brain* 115:607, 1992 [PMID 1606484]
- 23.** Willis WD: *The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. S Karger, Basel, Switzerland, 1985
- 24.** Fields HL: *Pain*. McGraw-Hill Book Co, New York, 1987, p 13
- 25.** Martin JH: Coding and processing of sensory information. *Principles of Neural Science*, 3rd ed. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Eds. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1991, p 329
- 26.** Fields HL, Besson JM, Eds: Pain modulation. *Prog Brain Res* 77:1, 1988
- 27.** Stea RA: Pain and somatosensory activation. *Trends Neurosci* 7:250, 1992
- 28.** Head H, Holmes G: Sensory disturbances
- 29.** Anand KJS, Craig KD: New perspectives on the definition of pain. *Pain* 67:3, 1996
- 30.** Raja S, Meyer RA, Campbell JN: Hyperalgesia and sensitization of primary afferent fibers. *Pain Syndromes in Neurology*. Fields HL, Ed. Butterworth, London, 1990, p 19
- 31.** Levine JD, Fields HL, Basbaum AI: Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neurosci* 13:2273, 1993 [PMID 8501507]
- 32.** Watkins LR, Maier SF, Goehler LE: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 63:289, 1995 [PMID 8719529]
- 33.** Torebjork HE, Hallin RG: Identification of afferent C units in intact human skin nerves. *Brain Res* 67:387, 1974 [PMID 4470432]
- 34.** Torebjork HE, Ochoa JL: Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. *Acta Physiol Scand* 110:445, 1980 [PMID 7234450]

- 35.** La Motte RH, Chain CN, Simone DA, et al: Neurogenic hyperalgesia. *J Neurophysiol* 66:190, 1991
- 36.** Devchand PR, Keller H, Peters JM, et al: The PPAR α -leukotriene B $_4$ pathway to inflammation control. *Nature* 384:39, 1996 [PMID 8900274]
- 37.** Heller PH, Green PG, Tanner KD, et al: Peripheral neural contributions to inflammation. *Pharmacologic Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1995, p 31
- 38.** Gonzales RG, Goldyne ME, Taiwo YO, et al: Production of hyperalgesic prostaglandins by sympathetic postganglionic neurons. *J Neurochem* 53:1595, 1989
- 39.** Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 257:1276, 1992 [PMID 1381521]
- 40.** Stein C: The control of pain in peripheral tissues by opioids. *N Engl J Med* 332:1685, 1995
- 41.** Antonijevic I, Mousa SA, Schafer M, et al: Perineural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci* 15:165, 1995 [PMID 7823127]
- 42.** Sibinga NES, Goldstein A: Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu Rev Immunol* 6:219, 1988
- 43.** Stein C, Comise K, Haimerl E, et al: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 325:1123, 1991 [PMID 1653901]
- 44.** Cervero F, Iggo A: The substantia gelatinosa of the spinal cord: a critical review. *Brain* 103:717, 1980 [PMID 7437888]
- 45.** Gordth T, Kaarlsten R, Kristensen J: Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. *Ann Med* 27:229, 1995
- 46.** Elliott K, Minami N, Kolesnikow, et al: The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthetase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to the kappa opioids. *Pain* 56:69, 1994 [PMID 7512709]
- 47.** Giesler GJ, Kattern JT, Dado RJ: Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. *Trends Neurosci* 17:244, 1994 [PMID 7521085]

48. Besson JM, Chaouch A: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 67:67, 1987 [PMID 3543978]
49. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negor P, et al: The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man. *Pain* 45:249, 1991 [PMID 1876434]
50. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389, 1937
51. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R: Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24:41, 1988 [PMID 3415199]
52. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, et al: Positron emission tomography analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 2:802, 1994
53. Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al: Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384:258, 1996 [PMID 8918874]
54. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, et al: Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63:225, 1995 [PMID 8628589]
55. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63:55, 1995 [PMID 8577491]
56. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968, 1997 [PMID 9252330]
57. Hassenbusch SJ, Pillay P, Barnett GH: Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 27:220, 1990
58. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4:451, 1978 [PMID 216303]
59. Taiwo YO, Fabian H, Pazoles CJ, et al: Potentiation of MS anti-nociception by monoamine reuptake inhibitors in rat spinal cord. *Pain* 21:329, 1985 [PMID 4000684]
60. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250, 1992 [PMID 1560801]
61. Eisenach JC, DuPen SL, Dubois M, et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61:391, 1995 [PMID 7478682]

- 62.** Raja SN, Turquist JL, Meleka S, et al: Monitoring adequacy of α -adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. *Pain* 64:197, 1996 [PMID 8867263]
- 63.** von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, et al: Physician attitudes and practice in cancer pain management: a survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 119:121, 1993
- 64.** Deyo RA: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine: terrific test or tar baby? *N Engl J Med* 331:115, 1994
- 65.** Payne R: Pharmacologic management of pain. *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Berger A, Portenoy RK, Weissman D, et al, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997 (in press)
- 66.** Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee, 3rd ed. World Health Organization, Geneva, 1996
- 67.** Portenoy RK: Chronic opioid therapy for nonmalignant pain: from models to practice. *APS J* 1:285, 1992
- 68.** Zech DFJ, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 63:55, 1995
- 69.** Portenoy RK, Kanner RM: Nonopioid and adjuvant analgesics. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1995, p 219
- 70.** Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 234:231, 1971
- 71.** Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *BMJ* 312:1563, 1996
- 72.** Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LAG, et al: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312:1563, 1996 [PMID 8664664]
- 73.** Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al: Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11693, 1993 [PMID 8265610]
- 74.** Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 331:1675, 1994 [PMID 7969358]

75. Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 335:1124, 1996
76. Portenoy RK, Hagen NA: Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41:273, 1990 [PMID 1697056]
77. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 43:273, 1990 [PMID 1705692]
78. Tseng C, Wang S, Lai M, et al: Formation of morphine from codeine in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 60:177, 1996 [PMID 8823235]
79. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, et al: Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine *Pain* 15:191, 1996
80. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al: Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 2:1248, 1996 [PMID 8898754]
81. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al: Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 13:180, 1983 [PMID 6187275]
82. Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, et al: Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 49:87, 1992 [PMID 1375728]
83. Foley KM: Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us. *Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice*. Chapman CR, Foley KM, Eds. Raven Press, New York, 1993, p 331
84. Olofsson S, Weitzner MA, Valentine AD: A retrospective study of psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient. *Supportive Care Cancer* 4:351, 1996
85. Manfredi PL, Ribeiro S, Chandler SW, et al: Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 11:131, 1996
86. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parson N, et al: Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusion for management of cancer pain. *Lancet* 337:465, 1991 [PMID 1704089]
87. Portenoy RK, Payne R: Acute and chronic pain. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3rd ed. Lowinson JH, Ruiz P, Millman R, Eds. Williams & Williams Co, Philadelphia, 1997, p 563

- 88.** Joranson DE, Cleeland CS, Weissman DE, et al: Opioids for chronic cancer and non-cancer pain: a survey of state medical board members. *Federation Bulletin* 1:15, 1992
- 89.** Max MB, Lynch SA, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250, 1992 [PMID 1560801]
- 90.** Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42:135, 1990 [PMID 2147235]
- 91.** Swerdlow M, Cundill JG: Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain: a comparison. *Anesthesia* 36:1129, 1981
- 92.** Eisele JH, Grigsby EJ, Dea G: Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids: case report. *Pain* 49:231, 1992 [PMID 1376887]
- 93.** Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL: Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 41:1024, 1991 [PMID 1712433]
- 94.** Kastrup J, Peterson P, Dejgard A, et al: Treatment of painful diabetic neuropathy with intravenous lidocaine infusion. *BMJ* 292:173, 1986
- 95.** Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al: A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 7:138, 1992
- 96.** Dejgard A, Peterson P, Kastrup J: Mexiletine for the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1:9, 1988
- 97.** Rowbotham MC: Topical analgesic agents. *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 211
- 98.** Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med* 151:2225, 1991
- 99.** Watson CP, Evans RJ: The post-mastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 38:177, 1989 [PMID 2780073]
- 100.** Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al: Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 252:1711, 1984
- 101.** Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al: Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 71:67, 1987 [PMID 3791269]

- 102.** Payne R: Role of epidural and intrathecal narcotics and peptides in the management of cancer pain. *Med Clin North Am* 71:313, 1987
- 103.** Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, et al: Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 47:135, 1991 [PMID 1762806]
- 104.** Ferrer-Brechner T: Anesthetic techniques for the management of cancer pain. *Cancer* 63:2343, 1989
- 105.** Nitescu P, Sjoberg M, Appelgren L, et al: Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of "refractory" cancer pain. *Clin J Pain* 11:45, 1995 [PMID 7540439]
- 106.** DuPen SL, Peterson DG, Williams A, et al: Infection during chronic epidural catheterization: diagnosis and treatment. *Anesthesiology* 73:905, 1990
- 107.** Eisenach JC, DuPen SL, Dubois M, et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61:391, 1995 [PMID 7478682]
- 108.** DuPen SL, Kharasch ED, Williams A, et al: Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain* 49:293, 1992
- 109.** Sutton IR, Cousins MJ: Anesthetic techniques for pain control. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 277
- 110.** Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 80:290, 1995 [PMID 7818115]
- 111.** Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et al: Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 73:236, 1990 [PMID 2382849]
- 112.** North RB: Neurosurgical procedures for chronic pain: general neurosurgical practice. *Clin Neurosurg* 40:182, 1993
- 113.** Sanders M, Zuurmond W: Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 13:1509, 1995 [PMID 7751899]
- 114.** Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, et al: Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 67:291, 1996
- 115.** Nauta HJ, Hewitt E, Westlund KN, et al: Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway: case report and review of the literature. *J Neurosurgery* 86:538, 1997

- 116.** Sindou M, Lapras C: Neurosurgical treatment for pain in the Pancoast-Tobias syndrome: selective posterior rhizotomy and open anterolateral C2 cordotomy. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 4. Bonica JJ, Ventafridda V, Pagni C, Eds. Raven Press, New York, 1982
- 117.** Coggeshall RE: Afferent fibers in the ventral root. *Neurosurgery* 4:443, 1979
- 118.** Hassenbusch SJ, Pillay P, Barnett GH: Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 27:220, 1990 [PMID 2200976]
- 119.** Levin AB, Katz J, Benson RC: Treatment of pain of diffuse metastatic cancer by stereotactic chemical hypophysectomy: long term results and observations on mechanism of action. *Neurosurgery* 6:258, 1980 [PMID 6991970]
- 120.** Brennan MJ: Psychiatric approaches to pain management. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 312
- 121.** Deyo R, Walsh NE, Schoenfield LS, et al: Can trials of physical treatments be blinded? The example of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Arch Phys Med Rehab* 69:174, 1988
- 122.** Arnand KJS, Hickey PR: Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321, 1987
- 123.** Gonzales GR, Herskovitz S, Rosenblum M, et al: Clinicopathologic correlation of Dejerine-Roussy Syndrome (DRS) caused by CNS toxoplasmosis in patients with AIDS. *Neurology* 40(suppl 1):1170, 1990
- 124.** Platt OS, Branbilla DJ, Rosse WF: Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330:1639, 1994 [PMID 7993409]
- 125.** Tasker RR: Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). *The Management of Pain*, 2nd ed. Bonica JJ, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1990, p 267
- 126.** Akdemir H, Pasaoglu A, Ozturk F, et al: Histopathology of experimental spinal cord trauma: comparison of treatment with TRH, naloxone, and dexamethasone. *Res Exp Med (Berl)* 192:177, 1992
- 127.** Owen JA, Sitar DS, Berger L, et al: Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 34:364, 1983
- 128.** Crook J, Rideout E, Brown G: The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 18:299, 1984 [PMID 6728496]
- 129.** Ferrell B, Ferrell B: *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1997

Figuras

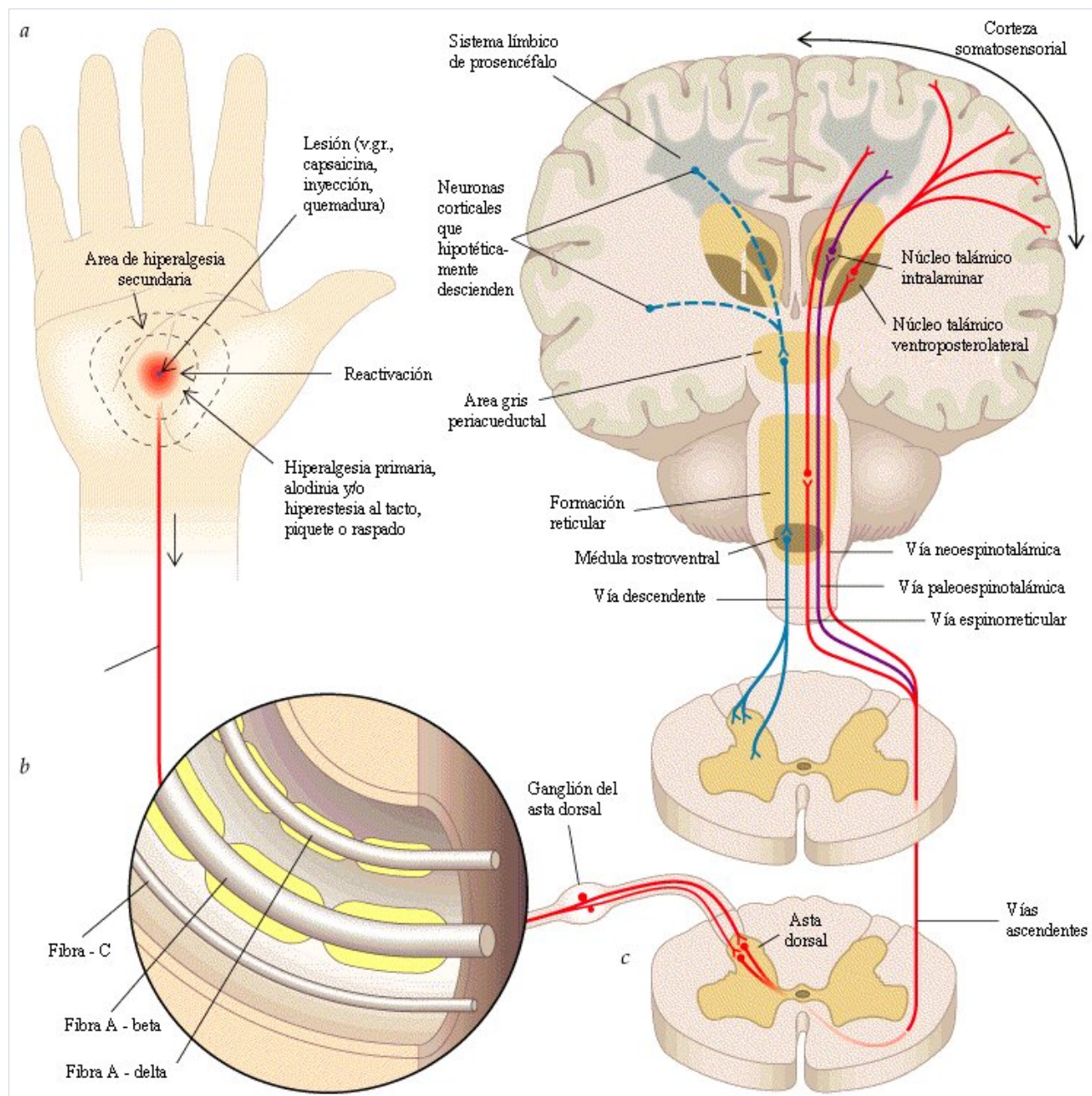


Figura 1 Mecanismos básicos del dolor (a) La estimulación de las fibras C por inyección intradérmica de capsaicina o lesión térmica produce dolor espontáneo y dolor evocado por el tacto ligero en el sitio de la lesión (hiperalgesia primaria). Además, se produce un área de alodinia (dolor después de un estímulo no inocuo) y de hiperalgesia secundaria (mayor dolor después de un estímulo nocivo) por la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central, lo que ocurre como consecuencia del impulso nociceptivo aferente. (b) Cuando son activados por estímulos mecánicos, térmicos y químicos, los nociceptores conducen impulsos aferentes hacia la médula espinal a través de fibras A-beta (poco mielinizadas) y C (no mielinizadas). Las fibras A-beta (de tacto ligero) pueden sensibilizarse por mecanismos del SNC para producir alodinia. (c) Cuando las áreas en el tálamo y la corteza cerebral se activan, proyecciones secundarias en las vías espinotalámicas, columna dorsal y otras vías nociceptivas, causan percepción consciente del dolor.

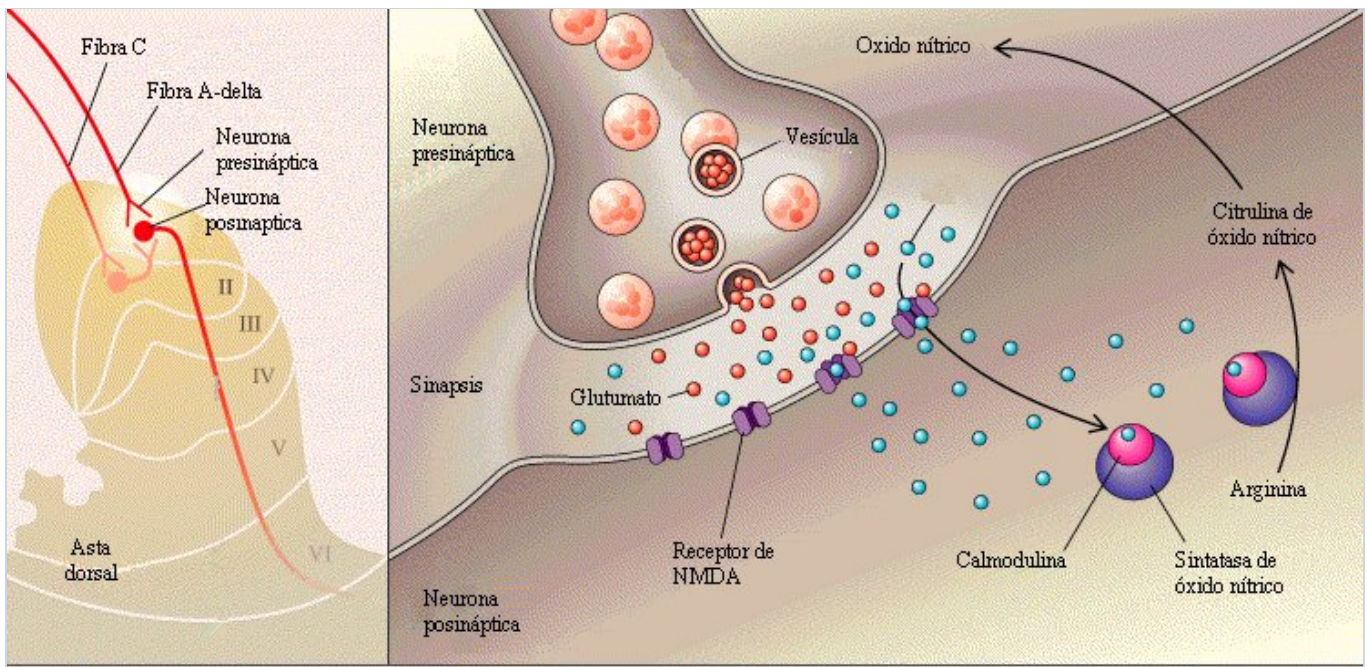


Figura 2 Acciones del receptor de NMDA La diseminación del dolor, la alodinia y la hiperalgesia se explican por receptores de NMDA activados en el asta dorsal de la médula espinal. La activación de estos receptores, que aumenta la conductancia al calcio, causa activación de las proteína cinasas y activación de la enzima sintetasa de óxido nítrico, que al final causa síntesis de óxido nítrico. Estas acciones dependen también de la activación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) y de otros sistemas de mensajeros secundarios.

Enfermedad de Parkinson y trastornos de movimiento relacionados con los ganglios basales

XV ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRASTORNOS DE MOVIMIENTO RELACIONADOS CON LOS GANGLIOS BASALES

DR. JORGE L. JUNCOS

DR. MAHLON R. DELONG

La mayoría de los trastornos de movimiento se deben a enfermedades que afectan los ganglios basales. Los trastornos hipoquinéticos se caracterizan por alteración de los movimientos voluntarios, el parkinsonismo es un ejemplo. Los trastornos hiperquinéticos se presentan como diversos síndromes clínicos, incluyendo corea, balismo, distonía, temblor, tics y mioclonías.

Cada trastorno de movimiento típicamente tiene múltiples etiologías pero fisiopatología y fenotipo compartido. En ausencia de marcadores biológicos y patrones de herencia claros, el diagnóstico etiológico de la mayoría de los trastornos de movimiento es un ejercicio clínico muy difícil. Sin embargo, los adelantos importantes en la comprensión de la organización funcional de los ganglios basales y en la fisiopatología de los trastornos del movimiento ha originado el desarrollo de nuevos enfoques farmacológicos y quirúrgicos para el tratamiento.

Los trastornos de movimiento rara vez son trastornos solo del movimiento. Las alteraciones psiquiátricas y cognitivas asociadas pueden contribuir en forma significativa e incluso dominar en el cuadro clínico. Es importante detectar la morbilidad psiquiátrica concomitante porque ésta puede contribuir en forma desproporcionada al trastorno. Por ejemplo, la aparición de demencia y depresión puede causar deterioro clínico inexplicable a pesar del tratamiento adecuado de los síntomas motores.

Fisiopatología de los trastornos del movimiento

Los trastornos de movimiento que se originan en los ganglios basales parecen depender de disfunción del circuito motor ganglios basales-tálamocortical [ver figura 1].¹ Las alteraciones de las señales de salida de los ganglios basales a nivel del segmento interno del globo pálido (GPi) puede causar trastorno en los movimientos tanto voluntarios como involuntarios.²³

Figura 1
Anatomía funcional de los ganglios basales

Se ha desarrollado un modelo fisiopatológico de parkinsonismo con base en estudios animales [ver figura 2]. La característica bioquímica de este síndrome es la deficiencia de dopamina, que promueve una actividad excesiva de la llamada vía indirecta. Esto aumenta el estímulo excitatorio sobre el GPi desde el núcleo subtalámico.² La mayor influencia inhibitoria del GPi ocasiona mayor inhibición de las neuronas tálamo-corticales, lo que provoca que algunas áreas de proyección cortical tengan menos respuesta a estímulos que en condiciones normales participan en el inicio y ejecución del movimiento. Por ejemplo, la aquinesia y la bradicinesia son causadas por inhibición excesiva de las neuronas tálamo-corticales. El apoyo para este modelo deriva de estudios que demuestran que la inactivación selectiva del núcleo subtalámico o GPi reduce mucho los signos motores de la enfermedad de Parkinson (EP), incluyendo la aquinesia.^{4,5} Además, se ha demostrado el restablecimiento en pacientes de la activación cortical durante una tarea de movimiento por medio de mediciones en tomografía de emisión de positrones (TEP) antes y después de la palidotomía, un procedimiento que destruye quirúrgicamente el segmento motor del GPi.⁶

Figura 2
Flujo estriado y los trastornos del movimiento

En contraste con los trastornos hipoquinéticos, los hiperquinéticos son resultado de un estímulo disminuido del GPi [ver figura 2].⁷ En este caso las neuronas tálamo-corticales, que no tienen el impulso tónico inhibitor normal proveniente del GPi, se vuelven más sensibles a los estímulos corticales o muestran una mayor tendencia a descargar en forma espontánea, lo que ocasiona movimientos deteriorados o involuntarios. Tanto en el hemibalismo, que es causado de lesiones del núcleo subtalámico, como en la enfermedad de Huntington (EH), en la que ocurre una pérdida selectiva temprana de las neuronas estriadas de la vía indirecta, la menor salida de estímulos del núcleo subtalámico causa actividad anormalmente baja del GPi y menores niveles de inhibición talámica.⁸

Existen evidencias contundentes acerca de que los trastornos hipo o hiperquinéticos que clínicamente son contrastantes, son causados en forma respectiva por niveles excesivos o

reducidos de estímulos del GPi del circuito motor, con inhibición o desinhibición talámica que ocasiona los síndromes respectivos. Cambios fisiopatológicos semejantes son responsables de los trastornos de los movimientos oculares que ocurren después del daño al circuito oculomotor tanto en la EP como en la EH. Es tentador especular sobre si ocurren cambios patológicos comparables en otros circuitos ganglios basales-tálamo para producir los complejos trastornos de comportamiento, cognitivos y límbicos equivalentes de los síntomas y signos motores que ocurren en la disfunción del circuito motor (v.gr., los síndromes del lóbulo frontal, el pensamiento lento [bradifrenia], la manía y la depresión, los tics y los trastornos obsesivo-compulsivos).⁹

Trastornos hipoquinéticos

El parkinsonismo es un síndrome clínico con múltiples etiologías que se caracteriza por grados variables de discinesia (movimiento lento), temblor, rigidez y inestabilidad postural.¹⁰ El común denominador de todas las formas de parkinsonismo es la reducción de la transmisión dopaminérgica estriada como resultado de disrupción estructural o funcional de las vías nigroestriadas. El parkinsonismo puede dividirse en enfermedad de Parkinson idiopática, que es responsable de alrededor del 75 por ciento de los casos, y formas secundarias de parkinsonismo [*ver tabla 1*]. Es importante distinguir la EP de otras formas de parkinsonismo porque el pronóstico y tratamiento son diferentes. El diagnóstico temprano y adecuado se vuelve incluso más importante cuando existen tratamientos que pueden retrasar o detener la progresión del proceso patológico subyacente.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

Primario • Enfermedad de Parkinson idiopática (EP) Secundario • Infecciones y posinfecciones • Posencefalitis • Neurosífilis • Toxinas • Manganeso • Cianuro • Metanol • Monóxido de carbono • Medicamentos • Neurolépticos • Metoclopramida • Depletores de dopamina (v.gr., reserpina) • Metildopa • Agentes bloqueadores de los canales del calcio • Carbonato de litio • Acido valproico • Fluoxetina • Metabólicos • Hipoparatiroidismo con calcificación de los ganglios basales • Diversos • Vascular (hipertensión, diabetes) • Traumatismo repetidos	• Trastornos neurodegenerativos • Atrofia sistémica múltiple • Degeneración nigroestriada • Atrofia olivopontocerebelosa • Enfermedad de neurona motora • Síndrome de Shy-Drager • Parálisis supranuclear progresiva • Degeneración de los ganglios basales corticales • Enfermedades demenciales • Parkinsonismo con enfermedad de Alzheimer • Enfermedad de Alzheimer • Enfermedad difusa por cuerpos de Lewy • Enfermedad de Pick • Enfermedad de Creutzfeld-Jakob • Hidrocefalia normotensa • Trastornos hereditarios • Enfermedad de Wilson • Enfermedad de Hallervorden-Spatz • Enfermedad de Huntington • Ataxias espinocerebelosas con rigidez (v.gr., AEC-3)

Etiología

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo de etiología incierta que afecta a más de un millón de personas en los Estados Unidos, alrededor de uno por ciento de los mayores de 55 años.¹¹ Es responsable de casi tres cuartas partes de los casos de parkinsonismo. Los papeles relativos de los factores hereditario, ambiental y endógeno son inciertos. Varios estudios epidemiológicos y familiares recientes indican que la historia familiar positiva, cuando se investiga en forma adecuada y detallada, es mucho más común de lo que se pensaba antes. En parte con base en la revisión de datos obtenidos de estudios en gemelos monocigotos, en la actualidad parece ser que los pacientes con EP pueden heredar una vulnerabilidad genética para la enfermedad.¹² Sin embargo, la manifestación del fenotipo depende del proceso de envejecimiento (v.gr., pérdida relacionada con la edad de la capacidad de fosforilación oxidativa) y de una serie de otros factores de desarrollo, ambientales y genéticos no identificados. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de EP es mayor entre quienes viven en áreas rurales, beben agua de pozo o están expuestos a pesticidas.¹³ El consenso actual es que es muy probable que la EP sea causada por una interacción entre factores genéticos, ambientales y estrés oxidante endógeno.

En un artículo clave, una mutación en el gen *alfa-sinucleína* del cromosoma 4 se asoció con una forma autosómico dominante de EP en un pedigree italiano extenso y en tres familias no relacionadas de origen griego.¹⁴ La mutación consiste en la sustitución de una base en la posición 209 (G209T). El gen codifica la proteína precursora del componente amiloide no β de las placas neuríticas de la enfermedad de Alzheimer. La proteína alfa-sinucleína se encuentra en las terminales presinápticas y su distribución en el cerebro es semejante a la de los cuerpos de Lewy (la presencia de inclusiones citoplasmáticas prominentes).¹⁴ Se ha postulado que la proteína mutada puede tener una estructura terciaria anormal, lo que la hace propensa a autoagregarse y a formar núcleos semejantes a amiloide, como los encontrados en los cuerpos de Lewy y en las placas dendríticas.¹⁴ Aunque la mayoría de los casos no son autosómico dominantes, este descubrimiento puede orillar a un nuevo conocimiento fundamental sobre la fisiopatología de la muerte de las células dopaminérgicas, que ocurre en todos los pacientes con EP.

Patogenia

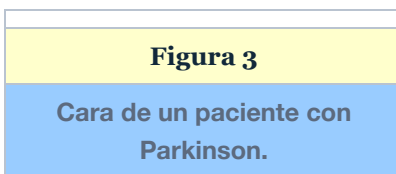
Las características patológicas de la EP son la degeneración de las células dopaminérgicas de la sustancia negra compacta (SNc) y de los cuerpos de Lewy en las neuronas pigmentadas del tallo cerebral, incluyendo el locus ceruleus, el núcleo del rafé pontino el núcleo motor dorsal del nervio vago.¹⁵ Aunque la depleción celular en la SNc y otras áreas ocurre en forma gradual durante muchos años, los síntomas se desarrollan solo cuando se

han perdido entre el 50 y el 80 por ciento de las células y han fallado los mecanismos compensatorios.

Se ha puesto gran atención al papel del estrés oxidativo en la EP y al daño que pueden causar los radicales libres producidos por el metabolismo de la dopamina y otras sustancias.¹⁶ La disfunción mitocondrial es otro factor posible que puede contribuir a la vulnerabilidad al estrés oxidativo, y se ha reportado evidencia de disfunción mitocondrial en el músculo y las plaquetas de los pacientes con EP.¹⁷ En la actualidad, el papel de la disfunción mitocondrial en la EP es un punto de gran interés y controversia.

Características clínicas

Lo más común es que la EP se desarrolle en forma insidiosa hacia la mitad de la vida, con un pico en la edad de inicio entre los 55 y los 65 años [ver *figura 3*]. En los estadios iniciales de la enfermedad el diagnóstico puede ser difícil, a menos que exista el temblor en reposo característico de la enfermedad. En ausencia de temblor, el diagnóstico puede pasar desapercibido si la atención se enfoca en lo que parece debilidad, molestias musculoesqueléticas inespecíficas o problemas neuromusculares periféricos. Las características clínicas de la EP son bradicinesia, rigidez muscular y un temblor en reposo de 4 a 5 Hz. La presencia de dos de estos tres signos cardinales y una respuesta clínica clara a la levodopa, el precursor de la dopamina, son suficientes para hacer el diagnóstico de probable EP.¹⁸ El inicio unilateral de los síntomas y la presencia de temblor en reposo favorece en forma intensa el diagnóstico de EP. La fascies inexpresiva, el menor parpadeo, la postura inclinada, los movimientos lentos y la micrografía (escritura que se deteriora y disminuye de tamaño) suelen ser frecuentes en las fases tempranas de la enfermedad.



La bradicinesia, o retraso en la ejecución de movimientos, y los movimientos escasos (acinesia) son de las características más incapacitantes de la EP porque interfieren con todos los aspectos de la vida diaria, incluyendo actividades como caminar, levantarse de una silla, voltearse en la cama o vestirse. También se afecta el control fino, que se manifiesta por menor destreza de los dedos y micrografía. La hipofonía y el lenguaje monotónico son también manifestaciones de bradicinesia.

El temblor en reposo comienza típicamente en la porción distal del brazo, en donde se

presenta como un movimiento constante de «frota monedas». El temblor suele progresar en dirección proximal en el brazo y después en la pierna antes de cruzar hacia el otro lado, lo que ocurre después de un año o más. Puede afectar también la cara, lengua y mandíbula, pero típicamente el Parkinson no afecta solo la cabeza, como el temblor esencial. A diferencia de los temblores esenciales y cerebelosos, el temblor parkinsoniano suele presentarse en reposo y atenuarse o desaparecer con el movimiento. Puede reaparecer al terminar el movimiento. El temblor postural puede preceder y coexistir con el temblor en reposo, y ambos son comunes con el envejecimiento.

La rigidez representa un aumento uniforme en la resistencia a los movimientos pasivos durante todo el rango de movimiento de los grupos musculares que actúan sobre una articulación. Puede haber interrupciones breves y regulares de la resistencia durante el movimiento pasivo, que corresponden a temblor subclínico y pueden dar la sensación de una rueda dentada. La combinación de rigidez y distonía típicamente provoca flexión del cuello, inclinación hacia adelante de la porción superior del tronco y tendencia a mantener los brazos en una posición en flexión y aducción.

La inestabilidad postural es una de las características más limitantes y refractarias del parkinsonismo y es un factor contribuyente importante para las caídas, lesiones y menor locomoción. Aunque puede observarse disminución en los reflejos posturales al principio de la EP, rara vez contribuye un problema hasta que la enfermedad progresa. De hecho, la inestabilidad postural significativa en fases tempranas del padecimiento sugiere un diagnóstico diferente a EP.

La marcha parkinsoniana se caracteriza por pasos cortos, arrastrados y con tendencia a voltearse en bloque. En las fases avanzadas de la enfermedad se dificulta el iniciar, detener la marcha y voltearse. Puede ocurrir marcha festinante, en un esfuerzo aparente del paciente por alcanzar el centro de gravedad de su cuerpo. Sin embargo, la presencia de una marcha atáxica o atípica sugiere otro diagnóstico, como hidrocefalia o atrofia sistémica múltiple con afección cerebelosa. El quedarse inmóvil "congelado" es una característica de la EP avanzada y ocurre sobre todo en relación con el inicio de la marcha (duda para iniciar), al intentar cambiar de dirección o al entrar en un área muy concurrida o angosta. A diferencia de la mayoría de los signos motores parkinsonianos, esta alteración puede exacerbarse con el tratamiento dopaminomimético en dosis altas.

Condiciones asociadas

Además del parkinsonismo, muchos pacientes presentan alteraciones cognitivas, de ánimo, sensoriales, de sueño y autonómicas. Los cambios en la función cognitiva, de comportamiento y de ánimo son resultado en parte de la alteración de otros circuitos no motores de los ganglios basales. Aunque la demencia no es una característica temprana de

la EP, ocurre hasta en el 30 por ciento de los pacientes.^{19,20} La demencia parece ocurrir con más frecuencia en pacientes que tienen características principalmente aquinéticas-rígidas y suele ser precedida por alucinaciones inducidas por medicamentos y depresión. Desde el punto de vista patológico, los pacientes con demencia tienen patologías mixtas, que pueden incluir enfermedad de Alzheimer y cambios de enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy.

La depresión afecta hasta al 50 por ciento de los pacientes con EP. Son comunes los cambios de personalidad, caracterizados por apatía, ausencia de asertividad e indecisión. Puede ocurrir depresión en cualquier fase de la enfermedad, y correlaciona poco con la severidad de la misma.²¹⁻²³ Debido a que el retraso psicomotor de la depresión puede ser muy semejante a las características hipoquinéticas del parkinsonismo, la depresión puede ser difícil de detectar. Esta puede ser inducida o agravada en forma iatrogénica por la polifarmacia antiparkinsónica. Por lo tanto, debe considerarse la simplificación del tratamiento antes de que el médico decida agregar farmacoterapia para la depresión.

Los trastornos del sueño son comunes en la EP. Muchos pacientes no duermen suficiente y otros tienen sueño de mala calidad. El sueño de movimientos oculares rápidos suele estar muy fragmentado. La somnolencia diurna y las siestas frecuentes son signos típicos de interrupción del sueño. Los factores que alteran el sueño incluyen reaparición del parkinsonismo durante la noche en forma de bradicinesia y rigidez (se dificulta el voltearse en la cama) y temblor o movimientos involuntarios (v.gr., mioclonías y movimientos periódicos de las piernas) que se deben a la reducción del efecto de los medicamentos antiparkinsónicos.²⁴ Los sueños vívidos y las alucinaciones, que pueden ser efectos adversos del tratamiento antiparkinsónico, pueden contribuir también a los trastornos del sueño.²⁵ Además de las alteraciones relacionadas con la enfermedad y los medicamentos, con frecuencia ocurren apnea del sueño y otros trastornos en los pacientes ancianos.²⁴ Los datos sobre las características del sueño suelen brindar información útil, y el tratamiento exitoso de estos trastornos mejora en forma típica la capacidad funcional durante el día. Otras alteraciones no motoras en la EP incluyen disfunción sexual, disfunción urinaria y constipación.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mantener la función controlando la alteración primaria con tratamiento sintomático y minimizar la incapacidad secundaria (contracturas, artritis acelerada) por medio de un programa constante de ejercicio físico. Ocurrió un gran revuelo en 1969, cuando Cotzias demostró que la administración oral del precursor de dopamina levodopa podía aliviar el parkinsonismo.²⁶ El tratamiento con levodopa se convirtió en la base del tratamiento y mejoró mucho la calidad de vida de los pacientes con EP, proporcionándoles una expectativa de vida casi normal. Sin embargo, pronto fue

evidente que la levodopa no detenía la progresión de la enfermedad y, más alarmante, que el beneficio terapéutico se asociaba con complicaciones motoras y cognitivas asociadas con el fármaco.^{27,28}

Se cree que las estrategias terapéuticas tempranas afectan en forma significativa la progresión tardía de los síntomas y que el manejo equivocado de estas estrategias puede contribuir a inducir incapacidad secundaria. Sin embargo, existe controversia sobre qué constituye el manejo farmacológico temprano óptimo de la EP.²⁹ Los puntos de preocupación son la contribución potencial de la dopamina para acelerar la progresión de la enfermedad a través de la formación de radicales libres tóxicos y el desarrollo tardío de complicaciones motoras relacionadas con los fármacos.^{30,31} Sin embargo, existen pocas evidencias clínicas convincentes que apoyen estas preocupaciones. Para evaluar estos aspectos un estudio patrocinado por los *Institutos Nacionales de Salud* (NIH de los EUA) investiga el uso de dosis altas y bajas de carbidopa-levodopa.

Desde un punto de vista práctico, la levodopa debe iniciarse en cuanto el paciente encuentre que los síntomas interfieren con su empleo o estilo de vida. Las estrategias para ahorrar levodopa, como retrasar su inicio e iniciar agonistas de dopamina u otros agentes menos potentes en las fases tempranas de la enfermedad, pueden estar justificadas en algunos casos. Sin embargo, en general, la monoterapia con estos agentes rara vez tiene el mismo valor terapéutico que el tratamiento con levodopa. Esta opinión puede requerir reevaluación al introducirse los nuevos agonistas de dopamina de acción prolongada que se supone controlan en forma adecuada los síntomas y los nuevos monoamino oxidasa tipo B (MAO B) e inhibidores de la MAO AB.

El tratamiento sintomático de la EP debe individualizarse. Por ejemplo, los pacientes con inicio temprano representan una categoría especial. En ellos es importante descartar el parkinsonismo secundario, como la enfermedad de Wilson, la ataxia espinoocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph) o la EP inducida por medicamentos [ver tabla 1]. Los autores recomiendan que estos pacientes sean referidos a un especialista en trastornos del movimiento para evaluación y tratamiento. Es importante tratar de retrasar el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por la levodopa en los pacientes jóvenes.

La carbidopa-levodopa es la mejor elección para el tratamiento inicial de todos los pacientes con EP. La carbidopa es un inhibidor periférico decarboxilasa que bloquea la ruptura periférica de la levodopa. Por lo tanto, la carbidopa minimiza los efectos adversos asociados con la conversión periférica de levodopa a dopamina. Aunque no existen evidencias para elegir un esquema diferente a la carbidopa-levodopa en dosis bajas, el tratamiento combinado temprano (v.gr., con amantadina, anticolinérgicos o agonistas dopaminérgicos) puede estar justificado mientras controle los síntomas en forma

adecuada.

Levodopa y sus fórmulas La levodopa está disponible en fórmulas de liberación inmediata regular de carbidopa más levodopa (10 mg de carbidopa/25 mg de levodopa, 25 mg/100 mg y 25 mg/250 mg) y de liberación controlada (LC) (25 mg/100 mg, 50 mg/200 mg). Los suplementos de carbidopa (25 mg al día a 200 mg al día) se usan en ocasiones para tratar a algunos pacientes con náusea persistente, al parecer en respuesta a dosis inadecuadas de carbidopa. Para pacientes con náusea persistente el antiemético débil trimetobenzamida (para pacientes externos) y el ondansetrón intravenoso u oral (para hospitalizados) son bien tolerados y eficaces. Otros antieméticos, como los antagonistas del receptor de dopamina, proclorperacina y metoclopramida, deben evitarse porque pueden empeorar en forma importante los síntomas parkinsonianos.

El tratamiento con carbidopa-levodopa de LC permite la comodidad de menos dosis durante el día y una respuesta clínica más gradual en pacientes con fluctuaciones motoras leves a moderadas (supresión).³² En un estudio doble ciego de cinco años de duración que comparó la fórmula carbidopa-levodopa de liberación inmediata regular con la controlada, la segunda fue más eficaz para disminuir la progresión de la incapacidad, medida por varios indicadores de calidad de vida. Sin embargo, sorprendentemente, pareció que la carbidopa-levodopa LC no tuvo ventajas sobre la regular para disminuir la incidencia de fluctuaciones motoras.³³ Solo el 16 por ciento de los pacientes en ambos grupos desarrollaron fluctuaciones motoras, un porcentaje muy bajo comparado con reportes más tempranos. Esta baja incidencia de discinesias puede deberse en parte con las dosis relativamente bajas de levodopa que se han usado (200 a 400 mg/día).

El inicio del tratamiento con las fórmulas de uso regular o de LC de carbidopa-levodopa es aceptable. El precio de la forma regular, que en la actualidad está disponible en su fórmula genérica, es menor que el de la fórmula de LC. Aunque la carbidopa-levodopa regular se absorbe mejor con el estómago vacío, suele administrarse con los alimentos para disminuir la náusea. Por el contrario, la absorción y biodisponibilidad de las fórmulas de LC aumenta cuando se toma con alimentos.³² Los efectos adversos de la carbidopa-levodopa pueden controlarse iniciando con una dosis pequeña (v.gr., media tableta de carbidopa-levodopa, 25 mg/100 mg bid) y después aumentando la dosis según se tolere hasta que se presente náusea. El ajuste de la dosis debe hacerse despacio porque la respuesta total a cada incremento se presenta en varias semanas. En la mayoría de los casos la dosis de levodopa no debe exceder 300 a 400 mg/día en las fases tempranas de la enfermedad. Pueden requerirse dosis más altas y más frecuentes en pacientes con enfermedad más avanzada que presentan fluctuaciones motoras.

Si se selecciona la carbidopa-levodopa LC como tratamiento inicial, la dosis es la mitad de una tableta de 50 mg/200 mg dos veces al día. Los autores prefieren que el paciente inicie

tomando el medicamento en el desayuno y la comida, con un intervalo de cinco a seis horas en lugar del esquema estricto de nueve a 12 horas. El objetivo es obtener una meseta en la concentración plasmática de levodopa en la parte inicial del día y dejar que esta meseta se reduzca durante el resto del día. Eventualmente el paciente requerirá dosis en la tarde y noche. Debido a la menor biodisponibilidad de la levodopa en la fórmula de LC (77 por ciento en comparación con la fórmula regular), la fórmula de LC de 600 mg equivale a alrededor de 400 mg de la fórmula de liberación inmediata. Por último, se ha reportado que la fórmula de LC induce o agrava los síntomas distónicos, comparado con la carbidopa-levodopa regular, en especial en pacientes con inicio temprano.³²

Estrategias para aumentar la levodopa Otras estrategias para aumentar la transmisión de dopamina incluyen el bloqueo metabólico de la dopamina por inhibición de la enzima MAO B.³⁴ La seliginina es un inhibidor selectivo y reversible de la MAO B que tiene un efecto sintomático débil cuando se usa solo y un efecto sintomático modesto cuando se usa con carbidopa-levodopa. La seliginina se emplea para aliviar la supresión leve o tumor residual y evitar aumentar la dosis de levodopa. Está disponible en cápsulas o tabletas de 5 mg. La dosis habitual es de 5 mg con el desayuno y la comida. Mientras se mantenga esta dosis, no se requieren restricciones dietéticas para evitar las crisis hipertensivas inducidas por tiramina, a diferencia de lo que sucede con los inhibidores no selectivos (MAO AB) y los inhibidores de la MAO A, para los que se requiere restricción dietética. El insomnio es un efecto adverso significativo de la seliginina, en especial cuando se toma después de mediodía. Las personas mayores y las que tienen enfermedad cardíaca estable pero importante pueden beneficiarse de dosis tan bajas como 2.5 mg/día. La dosis debe disminuirse o eliminarse si ocurren efectos adversos hiperdopaminérgicos refractarios (v.gr., empeoramiento de la discinesia, alucinosis o confusión).

Una estrategia novedosa puede aumentar la duración de la respuesta a la levodopa y aliviar las fluctuaciones motoras.³⁵ La O-metilación de la levodopa a 3-O-metildopa por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) hace que la levodopa esté menos disponible para conversión a dopamina y por tanto sea menos eficaz. Debido a que se encuentra actividad de COMT en el tejido periférico y el cerebro, los inhibidores de la COMT aumentan la absorción de la levodopa y disminuyen su eliminación. El retraso en la eliminación de la levodopa puede reducir las fluctuaciones motoras clínicas y los requerimientos de levodopa. El entacapone y el tolcapone son dos inhibidores de la COMT que se evalúan en la actualidad en estudios de fase III.

Agonistas de dopamina Los agonistas de dopamina no requieren transformación o transporte facilitado a través de la barrera hematoencefálica, y actúan directamente sobre los receptores posinápticos de dopamina. Dos de éstos, la bromocriptina y el pergolide, actúan mejor como adyuvantes del tratamiento con levodopa y no son tan eficaces como ésta última. Sus efectos adversos (confusión, alucinaciones, trastornos del sueño) y la

relación riesgo-beneficio son menos favorables que los de la carbidopa-levodopa. Cuando los agonistas de dopamina se usan como monoterapia en tratamientos ahorradores de levodopa, la mayoría de los pacientes requieren de la adición de levodopa después de seis a 18 meses para mantener un control adecuado de los síntomas. Además, un estudio extenso no pudo demostrar ningún beneficio a largo plazo de la monoterapia temprana con agonistas.³⁶ Dos agonistas nuevos, el pramipexol y el ropinirol, pueden ser mejores agentes para monoterapia y tener acción más prolongada. La dosis inicial del pramipexol es de 0.125 mg tres veces al día. Al final de la primera semana la dosis puede aumentarse a 0.25 mg tres veces al día, con incrementos semanales de 0.25 mg tres veces al día, hasta una dosis máxima de 1.5 mg tres veces al día, con o sin levodopa. La dosis inicial del ropinirol es de 0.25 mg tres veces al día. Dependiendo de la respuesta, la dosis puede aumentarse en forma semanal 0.25 mg tres veces al día hasta 1 mg tres veces al día. Después de la semana 4 la dosis diaria puede aumentarse a 1.5 mg/día en forma semanal, hasta una dosis máxima de 9 mg/día, y después aumentarse 3 mg/día hasta una dosis máxima de 24 mg/día. El uso de los agonistas de dopamina en las fases tardías de la enfermedad se justifica en casos seleccionados porque estos agentes pueden tener fluctuaciones motoras suaves y pueden disminuir las discinesias. Sin embargo, esto requiere de un ajuste cuidadoso de la dosis y de ajustes simultáneos en el resto del tratamiento antiparkinsoniano.

Amantadina y anticolinérgicos Algunos médicos prefieren tratar la EP leve con agentes menos potentes, como la amantadina y anticolinérgicos, para retrasar el inicio de la levodopa, incluso a pesar de que no existen datos de que esta maniobra evite la aparición de las discinesias. Sin embargo, es lógico iniciar el tratamiento con estos agentes menos potentes en los pacientes jóvenes con EP, en especial en los que tienen distonía importante. Los pacientes con temblor predominante pueden también responder en forma satisfactoria a la amantadina y a los anticolinérgicos.

El efecto protector potencial de la amantadina puede ser mediado por su débil efecto antagonista del glutamato. En la actualidad se evalúan antagonistas del glutamato más potentes y selectivos para determinar su eficacia como adyuvantes en el tratamiento antiparkinsoniano.³⁷ Un estudio clinicopatológico reciente sugiere que la amantadina puede tener también un efecto neuroprotector sobre la progresión de los síntomas y la muerte de las células del área negra.³⁸ Por último, se ha sugerido que la amantadina es un adyuvante útil a la levodopa en fases más avanzadas de EP y puede reducir la severidad de las discinesias inducidas por medicamentos. Los efectos adversos de la amantadina son edema, eritema y livedo reticularis. En los pacientes ancianos puede agravar la confusión y la psicosis. La dosis inicial es de una tableta de 100 mg dos veces al día; en caso necesario la dosis puede aumentarse a tres veces al día después de una semana. Debido a que la amantadina se elimina por los riñones, puede acumularse con rapidez hasta niveles tóxicos en pacientes con daño renal.

Los anticolinérgicos se han usado por mucho tiempo en la EP, en especial por sus efectos sobre el temblor, la rigidez y la distonía. Sus efectos sobre la acinesia, la bradicinesia, la postura y la marcha son limitados. Las principales desventajas, en especial en los ancianos, son el deterioro de la memoria, las alucinaciones, la visión borrosa, la constipación, la polaquiuria y la xerostomía. Este último efecto adverso puede ser útil en los pacientes con sialorrea importante, que se asocia con frecuencia con la EP.

Tratamiento neuroprotector Los mecanismos de la muerte de las células del área negra parecen incluir el estrés por oxidantes, que suele agravarse por el alto contenido de los compuestos reactivos, dopamina y melanina, en estas células. La selegilina tiene propiedades antioxidantes *in vitro*. En estudios experimentales en animales, la selegilina puede bloquear la neurotoxicidad dopaminérgica de la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) al bloquear en forma selectiva la formación del metabolito de la MPTP, el ión 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺), una toxina con alto poder oxidativo para las neuronas de dopamina.^{17,39} Debido a que el MPTP también produce un síndrome semejante a la EP en humanos, se ha postulado que la selegilina podría reducir las fuentes intrínsecas y extrínsecas de estrés oxidante en las neuronas dopaminérgicas humanas. Su uso en la EP como agente neuroprotector fue apoyado por los reportes del grupo DATATOP (Tratamiento del parkinson con tratamiento antioxidante con tocoferol y deprenil), que demostraron que la monoterapia con selegilina retrasaba en forma significativa la progresión de los síntomas durante un año.^{39,40} La interpretación de estos resultados se confundió con un efecto sintomático leve e inesperado de la selegilina que pudo haber causado el retraso de la progresión de los síntomas cuando se comparó con el grupo tratado con placebo.¹⁷ El seguimiento y el análisis posterior de los datos del DATATOP y de varios estudios pequeños sobre selegilina no han revelado ninguna reducción sustancial inducida por selegilina en la progresión de los síntomas después de un año.⁴¹⁻⁴³ Por lo tanto, los datos clínicos disponibles no apoyan el concepto de que la selegilina pueda tener un efecto benéfico sobre la EP a largo plazo. Un solo estudio europeo reportó mayor mortalidad con la selegilina, pero este dato no concuerda con los estudios previos, por lo que es poco confiable.⁴⁴

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada

El manejo clínico de la EP avanzada se vuelve cada vez más complejo al empeorar la marcha y existir inestabilidad postural, con aumento de los periodos estáticos, las caídas y la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias. Igualmente incapacitantes son los periodos confusionales inducidos por medicamentos, las alucinaciones y la psicosis. En esta fase está indicado referir al paciente con un especialista en trastornos del movimiento. Lo siguiente es solo una breve descripción de los aspectos más importantes en el manejo de la EP avanzada.

Supresión Típicamente, la supresión de la acción de la levodopa es el signo más temprano de fluctuaciones motoras.²⁷ La administración de medicamentos antiparkinsonianos antes de los alimentos en lugar de con ellos puede evitar la absorción errática y parcial que contribuye a este problema. La carbidopa-levodopa regular puede combinarse con la fórmula de liberación controlada (v.gr., media tableta de liberación inmediata de carbidopa-levodopa 10/100 mg y una tableta de LC de 50/200 mg) para proporcionar un mejor balance entre las respuestas inmediata y sostenida. Los agonistas de la dopamina y la selegilina tienen una vida media más larga que la carbidopa-levodopa, y producen una respuesta clínica más suave que la primera usada en forma aislada en los pacientes que presentan fluctuaciones motoras. Otra estrategia consiste en acortar los intervalos de las dosis. Sin embargo, los esquemas con dosis más frecuentes que cada cuatro horas son difíciles de manejar desde el punto de vista clínico y probablemente deben usarse solo en clínicas especializadas de trastornos del movimiento.

Fenómeno presente-ausente Ocurren cambios súbitos e impredecibles en las respuestas antiparkinsonianas mezcladas con discinesias, descargas autonómicas (diaforesis profusa, urgencia urinaria) y cambios en el estado de ánimo en algunos pacientes con EP avanzada, a lo que se le llama fenómeno de presente-ausente (on-off).⁴⁵ Las estrategias para controlar la supresión (ver antes) suelen ser de valor muy limitado en la mayoría de los pacientes que presentan este fenómeno. Se requieren estrategias más agresivas para estabilizar la variabilidad en la concentración en plasma de la dopamina y por lo tanto la respuesta clínica. Estas estrategias incluyen dietas de redistribución de proteínas y, por lo tanto, respuesta clínica. Las dietas consisten en mantener la ingesta proteínica y calórica óptima diaria cambiando el consumo de proteínas principalmente a las comidas de la tarde. Esto minimiza la competencia diurna entre la levodopa y otros aminoácidos neutros grandes por el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Los pacientes que sufren del fenómeno presente-ausente son también candidatos ideales para la neurocirugía estereotáctica.

Cambios en el comportamiento inducidos por drogas Los pacientes con EP pueden sufrir cambios en la personalidad inducidos por los medicamentos que son lentos pero profundos, y que se expresan como actitudes temperamentales, ilógicas y demandantes, egocentrismo y aparente desinterés por las necesidades de otros. Esto puede ser un preludio de una depresión agitada o psicosis inducida por los medicamentos o secundaria a la aparición de demencia. La psicosis inducida por drogas se caracteriza por alucinaciones visuales con retención del yo interno. Las alucinaciones auditivas sugieren depresión psicótica coexistente o demencia, pero pueden ser un efecto adverso de los medicamentos anticolinérgicos.⁴⁷ En muchos casos los síntomas cognitivos y psiquiátricos cesan con la eliminación de los anticolinérgicos y la amantadina. Sin embargo, en algunos pacientes es necesario disminuir las dosis de dopaminomiméticos o suspenderlos,

típicamente en el siguiente orden: selegilina, dosis nocturna de antagonista de dopamina o carbidopa-levodopa de LC y, por último, carbidopa-levodopa regular. Si el paciente mejora después de un ajuste en la polifarmacia, el impacto sobre los síntomas parkinsónicos motores irá de negligible a positivo. Si el paciente requiere una reducción drástica en el tratamiento antiparkinsónico, es probable que el empeoramiento de los síntomas motores sea intolerable. No se recomiendan ya los días aislados sin levodopa porque varios reportes indican que son potencialmente peligrosos y que no proporcionan un beneficio significativo a largo plazo.

Cuando la reducción en la polifarmacia antiparkinsónica es intolerable, puede requerirse un medicamento antipsicótico, y la clozapina es el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes. La clozapina es un antipsicótico atípico muy eficaz, con propiedades bloqueadoras de los receptores dopaminérgico (D_4) y serotoninérgico (S_2) y pocos efectos adversos extrapiramidales. La clozapina puede tener efectos adicionales antitemblor y antidiscinéticos. Sus efectos adversos más persistentes son hipotensión ortostática y sialorrea. En los pacientes con demencia puede causar confusión temporal hasta por una semana. La clozapina se asocia con un riesgo de uno por ciento de agranulocitosis y requiere de vigilancia semanal de la cuenta de leucocitos. La dosis debe ajustarse con cuidado entre 12.5 y 100 mg/día. Las dosis mayores de 150 mg/día pueden agravar los síntomas motores del Parkinson. Otros antipsicóticos atípicos que no se asocian con agranulocitosis incluyen el risperidone (0.5 a 2 mg/día) y el olanzapine (5 a 15 mg/día). Según la experiencia de los autores, el risperidone tiende a agravar los síntomas parkinsónicos con el tiempo. Por el contrario, un estudio abierto de olanzapina (5 a 15 mg/día) sugiere que este medicamento puede aliviar la psicosis inducida por medicamentos sin agravar los síntomas del Parkinson. Sin embargo, experiencias no publicadas de la institución de los autores que incluyeron a 20 pacientes sugieren que este medicamento puede no ser tan bien tolerado como la clozapina. Otros antipsicóticos alternativos que son tolerados ocasionalmente por pacientes individuales incluyen los neurolepticos de baja potencia, como la mesoridacina (10 mg/día) y el molindone (5 a 15 mg/día).

Depresión Los pacientes con depresión típicamente responden a los antidepresivos (v.gr., tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRS]). Los autores prefieren prescribir ISRS de acción corta más que de acción prolongada, ya que existen reportes de que la fluoxetina, un ISRS de acción prolongada, puede agravar la EP. Además, la combinación de fluoxetina y selegilina conlleva el riesgo teórico de un síndrome hiperserotoninérgico (delirio con mioclonía e hiperpirexia). Sin embargo, en la experiencia de los autores, no han observado ni una sola reacción hiperserotoninérgica en más de 30 pacientes tratados con esta combinación. Por último, se recomienda el tratamiento electroconvulsivo (TEC) para los pacientes con EP que sufren de depresión refractaria o que no toleran los antidepresivos orales. Existen varios reportes que indican

que el TEC puede ser benéfico también para los síntomas parkinsónicos motores.

Tratamientos neuroquirúrgicos Existe nuevamente interés en el tratamiento quirúrgico del parkinsonismo intratable. En la actualidad se prefiere la palidotomía, una operación realizada por vez primera en los años 50 y después abandonada en favor de la talamotomía. Estudios clínicos recientes sobre la palidotomía han demostrado un beneficio claro en las características cardinales de la EP (acinesia/bradicinesia, temblor y rigidez), así como reducción marcada en las discinesias inducidas por medicamentos y las fluctuaciones motoras.^{5,50-52} Es importante no retrasar la cirugía demasiado porque el costo, en términos de discapacidad social, pérdida de independencia y autoconfianza, pérdida del empleo y deterioro en la calidad de vida, es grande y no siempre reversible. Los pacientes más jóvenes con discinesia inducida por medicamentos e intratable son los candidatos ideales. Otros tipos de tratamiento quirúrgico están actualmente en estudio (v.gr., estimulación cerebral profunda y trasplante mesencefálico fetal y de líneas celulares tratadas por ingeniería genética), y quizá demuestren ser seguros y eficaces. Los pacientes deben ser referidos a un especialista en trastornos del movimiento para ser evaluados antes de la cirugía. La presencia de demencia o atrofia cerebral importantes constituyen contraindicaciones. Además, los pacientes con formas de parkinsonismo diferentes a la EP no responden en forma favorable a la palidotomía.

OTRAS FORMAS DE PARKINSONISMO

Debido a que la tasa de errores diagnósticos en los casos de EP confirmados por autopsia es hasta del 25 por ciento, es claro que otras formas de parkinsonismo pueden parecerse mucho a la EP.¹⁸ Además de satisfacer los criterios para diagnosticar la EP, es importante poner en duda el diagnóstico en las siguientes circunstancias: cuando existe historia de exposición reciente a medicamentos o toxinas que puedan causar parkinsonismo, cuando existe historia de traumatismo cerebral repetido, si los síntomas tienen inicio bilateral, si existe demencia temprana, cuando hay signos de inestabilidad postural prominente, disfunción autonómica o signos cerebelosos o piramidales. Los trastornos que se analizan a continuación son los que más se confunden con EP.

Parkinsonismo inducido por medicamentos

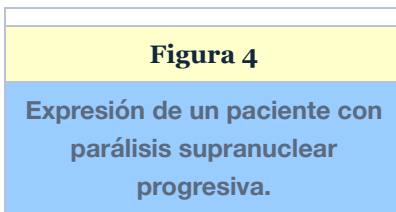
El parkinsonismo inducido por medicamentos es muy semejante a la EP excepto por el temblor, que suele ser (aunque no siempre) menos importante. Con frecuencia es causado por el uso subagudo o crónico de neurolépticos, carbonato de litio, antieméticos o bloqueadores de los canales del calcio.⁵³ En una publicación europea reciente, alrededor del 30 por ciento de los pacientes parkinsónicos en una clínica de trastornos del movimiento tuvieron parkinsonismo inducido por medicamentos.⁵⁴ Los síntomas parkinsónicos casi siempre desaparecen días o semanas después de suspender el agente

agresor. Las mujeres ancianas son especialmente propensas a sufrir este síndrome, y hasta el 40 por ciento permanece afectada después de suspender el medicamento, lo que sugiere que el medicamento desenmascaró en forma prematura un fenotipo parkinsónico. Los agentes relacionados con más frecuencia han sido los bloqueadores de los canales del calcio (diltiacem y verapamil) y los antagonistas de dopamina (metoclopramida y neurolépticos).⁵⁵ Sin embargo, en la experiencia de los autores, los bloqueadores de los canales del calcio causan el síndrome con mucho menos frecuencia que los antagonistas de la dopamina. Son causas menos comunes de parkinsonismo inducido por fármacos el ácido valproico y, recientemente, la fluoxetina. El parkinsonismo puede ser inducido también por la administración prolongada de agentes antihipertensivos como la reserpina, que depleta las reservas presinápticas de dopamina, y la metildopa, que bloquea la producción de dopamina. El parkinsonismo leve inducido por medicamentos puede ser aliviado por agentes anticolinérgicos, amantadina y levodopa. Los adultos jóvenes que presentan un síndrome parkinsónico deben ser interrogados respecto al uso de drogas ilegales, en especial narcóticos sin marca que pueden ser MPTP. La exposición a sustancias tóxicas también puede causar un estado parkinsónico [*ver tabla 1*].

Parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es uno de los síndromes parkinsónicos más comunes. Es un padecimiento diferente de etiología desconocida y que comienza típicamente en la sexta o la séptima décadas de la vida y progresa a la muerte en cinco a 10 años.⁵⁵

Características clínicas Al inicio de la enfermedad son comunes las molestias sobre deterioro visual, mareo, inestabilidad, respuestas lentas, caídas y deterioro del lenguaje. El temblor es muy poco común. La expresión facial, con los ojos muy abiertos, el ceño fruncido y la cabeza hiperextendida proporciona una imagen inolvidable que contrasta con la fascies de máscara y la postura en flexión de la EP [*ver figura 4*]. La parálisis supranuclear característica que afecta los movimientos de los ojos hacia abajo suele ser el primer signo, seguido de deterioro de los movimientos oculares horizontales. Sin embargo, en algunos casos las características parkinsónicas son prominentes y no existen los datos oculomotores característicos, lo que puede causar un diagnóstico erróneo. El resto del examen suele revelar rigidez axial prominente (en especial de la nuca), distonía proximal y signos de motoneurona superior y cerebelosos. Un número significativo de personas con PSP puede desarrollar demencia. Se presenta degeneración diseminada y de grado variable en el tallo cerebral, los ganglios basales y el cerebelo. Aunque puede ocurrir cierta respuesta con los medicamentos antiparkinsónicos, en especial en las fases tempranas, el tratamiento no es muy eficaz.



Atrofia sistémica múltiple

Las atrofas sistémicas múltiples (ASM) son un grupo clínicamente diverso de trastornos neurodegenerativos caracterizados por diversos grados de parkinsonismo, disfunción cerebelosa y falla autonómica [ver figura 5a y b]. La edad promedio de inicio de la enfermedad son 50 años y la supervivencia promedio es de seis años.



Características clínicas El inicio es muy variable y puede comenzar con signos de parkinsonismo, disfunción cerebelosa o disfunción autonómica. Ocurre parkinsonismo en alrededor del 90 por ciento de los casos en algún momento durante la enfermedad, y falla autonómica en casi el 80 por ciento de los casos. Los signos de falla autonómica incluyen hipotensión ortostática, síntomas urinarios, constipación, impotencia y pérdida de la sudoración. Un alto porcentaje de los pacientes con ASM tiene signos de motoneurona superior (v.gr., espasticidad y signo de Babinsky).⁵⁶

Dependiendo de las características clínicas que predominen, estos padecimientos se han agrupado en tres categorías amplias: degeneración nigroestriada, atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) y síndrome de Shy-Drager. Los pacientes con parkinsonismo relativamente puro se clasifican como con degeneración nigroestriada.

Los que tienen una combinación de parkinsonismo y otros datos, como ataxia, afección de neurona motora superior y corticobulbar, mioclonía, alteraciones oculomotoras, neuropatía periférica y sordera, se agrupan en la AOPC. Las AOPC son un grupo muy heterogéneo que incluye formas de la enfermedad tanto hereditarias como esporádicas. Solo la forma esporádica de la AOPC es parte del espectro de ASM. Si las características de parkinsonismo se asocian con signos prominentes de falla autonómica, se justifica el diagnóstico de síndrome de Shy-Drager.

Típicamente se encuentra degeneración diseminada en los ganglios basales, la médula espinal, el tallo cerebral y el cerebelo. Una característica patológica única y distintiva de la ASM es la presencia de inclusiones citoplásmicas gliales. Aún no es claro el papel de éstas en el proceso patológico.

Tratamiento En general, las características parkinsónicas de la ASM tienen una respuesta solo modesta a los medicamentos antiparkinsónicos, aunque la respuesta suele ser mejor que en la parálisis supranuclear progresiva. El tratamiento dopaminomimético en estos padecimientos suele estar limitado por la hipotensión ortostática. Ocurren discinesias inducidas por medicamentos en la ASM pero, a diferencia de la EP, suelen afectar más la cara y el cuello.

El tratamiento de la hipotensión ortostática en los pacientes con ASM (así como EP y otros trastornos asociados con hipotensión ortostática sintomática) incluye medidas simples como cambios de posición lentos, aumentar la ingesta de sal y líquidos y evitar las habitaciones demasiado calientes, las comidas abundantes y el alcohol. Otras medidas incluyen el empleo de medias elásticas, dormir en posición de Trendelenburg y ajustar otros tratamientos farmacológicos que puedan afectar la presión arterial. Debido a que la presión arterial tiende a ser mayor en la tarde, los pacientes pueden aprender a realizar la mayor parte de sus actividades cotidianas a esa hora. Si estas medidas fallan, se han propuesto diversas medidas farmacológicas para tratar la insuficiencia autonómica.

Otros síntomas, como la impotencia, la urgencia urinaria y la incontinencia, así como las tormentas autonómicas con diaforesis profusa, son más difíciles y en ocasiones imposibles de tratar por medio de fármacos. En ocasiones la impotencia mejora con la yohimbina. Los implantes de pene pueden ayudar, pero no deben realizarse sino hasta que los cambios ortostáticos estén bien controlados. La constipación puede manejarse con fibra en dosis altas, hidratación, bisacodil, concentrado de sena o lactulosa. La urgencia urinaria y polaquiuria pueden responder a la oxibutinina y al sulfato de hiosciamina; la incontinencia requiere de sondeo intermitente, uso de pañales o ambos. La gastroparesia puede mejorar con el uso de 5 a 10 mg de cisaprima antes de los alimentos; las dosis mayores pueden agravar el temblor parkinsónico.

Degeneración cortical de los ganglios basales

La degeneración cortical de los ganglios basales (DCGB) ocurre casi con tanta frecuencia como la parálisis supranuclear progresiva. El síndrome comienza típicamente en la sexta década de la vida y se manifiesta como un síndrome variado pero característicamente unilateral con rigidez, distonía, movimientos lentos y apraxia, con o sin pérdida sensorial cortical.⁵⁷ Los síntomas empeoran hasta que el paciente se vuelve totalmente incapacitado. Las imágenes de resonancia magnética y patología macroscópica revelan pérdida cortical focal prominente en las áreas parietal y frontal contralateral. El examen histológico revela gliosis y neuronas edematizadas (como globos) acromáticas con pérdida neuronal. Existen también alteraciones en la sustancia blanca que consisten en edema y desmielinización axonal, y el neuropilo tiene una apariencia esponjiforme. Además de afectar la corteza, estos cambios alteran el núcleo subtalámico, el globo pálido, el núcleo estriado, el tálamo y varios núcleos cerebelosos. Los tratamientos suelen ser ineficaces.

Parkinsonismo vascular

El concepto de parkinsonismo vascular o aterosclerótico ha sido tema de incertidumbre y controversia durante décadas. Aunque existe un acuerdo general de que esta entidad existe, su naturaleza precisa no es clara. Por lo general, los pacientes con parkinsonismo vascular muestran un síndrome aquinético-rígido sin temblor. Muchos tienen marcha de pequeños pasos.⁵⁸ Además, la mayoría tiene historia de insuficiencia cerebrovascular y datos neurológicos asociados, como signos de neurona motora superior, parálisis pseudobulbar y demencia, que los distingue de los pacientes con EP. Los estudios de imagen son heterogéneos y pueden revelar lagunas en los ganglios basales o infartos múltiples [ver figura 5c]. La microangiopatía hipertensiva o diabética y la enfermedad de Binswanger típicamente afecta la sustancia blanca en forma difusa o en parches confluentes en el centro semioval.⁵⁸ Otras enfermedades que presentan un cuadro semejante en forma ocasional son las vasculitis inflamatorias, el síndrome antifosfolípico y, en raros casos, leucoencefalopatías como la leucodistrofia hereditaria de inicio en el adulto. Se requiere un examen de necropsia para realizar el diagnóstico definitivo debido a la ausencia de marcadores claros de la enfermedad. Desde el punto de vista terapéutico, la respuesta a los agentes dopaminérgicos es limitada, y los anticolinérgicos y la amantadina con frecuencia causan confusión y delirio.

Parkinsonismo y demencia

Existen diversas enfermedades (v.gr., enfermedad de Alzheimer [EA], de Creutzfeld-Jakob y de Pick) que tienen como datos principales tanto demencia como signos de afección de los ganglios basales. Por ejemplo, en el caso de la EA, el 25 por ciento de los pacientes

tienen rigidez leve y bradicinesia. Hasta el 40 por ciento de los casos de EP tienen cierta patología de EA.⁵⁹ Estos pacientes típicamente presentan una forma rígida aquinética de parkinsonismo, sin temblor. El curso de la enfermedad es más rápido y el tratamiento es más difícil por la alta incidencia de efectos adversos cognitivos con el tratamiento antiparkinsoniano, en especial anticolinérgicos y amantadina. La toxicidad dopaminomimética central pueden presentarse de diversas formas, incluyendo trastornos del sueño (con somnolencia diurna), cambios de personalidad, depresión y torpeza mental, confusión episódica, alucinaciones y trastornos del comportamiento.

La enfermedad difusa por cuerpos de Lewy es una forma de demencia con características parkinsonianas prominentes que cada vez se detecta con mayor frecuencia.⁶⁰ En algunas familias con esta enfermedad se encuentran pacientes con EP pura por enfermedad difusa por cuerpos de Lewy. Desde el punto de vista patológico, se encuentran cuerpos de Lewy en la corteza y el tallo cerebral. Algunos pacientes muestran también patología de EA, lo que dificulta la distinción de los pacientes que manifiestan un síndrome de sobreposición EA-EP. Desde el punto de vista clínico, el temblor de intención puede preceder otras características parkinsonianas, y la demencia suele ser precedida por sedación inducida por la levodopa, mioclonías y alucinaciones. Al inicio la respuesta a la levodopa puede ser importante, lo que dificulta la distinción entre enfermedad difusa por cuerpos de Lewy y EP. La progresión de los síntomas en el primer caso parece ser intermedia cuando se compara con la progresión en la EP y los subgrupos EP-EA.

Trastornos hiperquinéticos

Los trastornos de movimiento hiperquinético incluyen diversos movimientos involuntarios (discinesias) que pueden ocurrir aislados o en combinación, e incluso en el caso de parkinsonismo. Las hiperquinesias tienen un amplio espectro de gravedad, variando de apenas detectables (v.gr., inquietud o movimiento continuo de los dedos) a violentas (v.gr., hemibalismo), e incluso a complejas y asociadas con carga emocional (v.gr., tics focales y coprolalia en el síndrome de Tourette). Cuando las discinesias ocurren en combinación, es importante determinar cuál predomina porque esto ayudará a guiar el enfoque diagnóstico y sugerir posibles tratamientos.

La corea es quizá la forma más común de discinesia.⁶¹ El término corea, que significa danza, se refiere a movimientos arrítmicos e involuntarios, que típicamente son súbitos y breves y parecen fluir de una parte del cuerpo a otra. Cuando se combinan con movimientos más lentos, como de escritura o posiciones distónicas, la discinesia se denomina coreatetosis. El hemibalismo es un tipo de corea unilateral, de gran amplitud y violento que afecta las extremidades proximales más que las distales. La causa más común de hemibalismo es una lesión vascular del núcleo subtalámico.

Son ejemplos de otros movimientos rápidos, involuntarios que pueden confundirse con corea las mioclonías, los tics y los temblores distónicos. Las mioclonías son movimientos rápidos sin la actividad rítmica que se observa en la corea. Aunque los pacientes con mioclonías con frecuencia pierden el control motor y tiran objetos, esto rara vez sucede en los pacientes con corea o tics. A diferencia de la corea y las mioclonías, los tics motores pueden suprimirse.

Los movimientos distónicos tienden a ser más lentos y las contracciones más sostenidas (segundos o más) en comparación con la corea y los tics. Al principio la distonía puede existir solo con movimientos voluntarios (distonía de acción), pero después se presenta en forma espontánea. Las contracciones dinámicas con frecuencia causan alteraciones posturales como las de la tortícolis espasmódica. Al principio los movimientos distónicos pueden responder a trucos sensoriales, como levantar un poco la barbilla para evitar que se mueva el cuello. El temblor asociado con distonía tiende a tener una calidad brusca e irregular diferente a la calidad oscilatoria de la mayoría de los otros temblores. La corea, las mioclonías, los temblores y las contracciones distónicas son percibidas por los pacientes como involuntarias. Por el contrario, los tics con frecuencia son respuestas voluntarias a neesidades subyacentes.

COREA

Etiología

La corea se ha descrito en por lo menos 150 enfermedades somáticas como una reacción a numerosos medicamentos y toxinas.⁶¹ Desde el punto de vista médico, las causas más importantes de corea son respuestas secundarias a infecciones o procesos inmunológicos, vasculares, metabólicos, endócrinos o inducidos por fármacos [ver tablas 2 y 3]. Las enfermedades sistémicas que causan corea pueden asociarse con trastornos inflamatorios, como lupus eritematoso generalizado y poliarteritis nodosa, o con infecciones o procesos parainfecciosos como corea estreptocócica, difteria, tosferina y, más recientemente, toxoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los trastornos cerebrovasculares que causan corea se asocian con signos neurológicos asimétricos y un curso escalonado que es compatible con un estado lacunar.

Tabla 2 Causas seleccionadas de corea

<i>Relacionadas con desarrollo y edad</i> • Parálisis cerebral • Kernicterus • Corea senil • Discinesias oral-lingual-bucal del envejecimiento <i>Hereditarias</i> • Trastornos del metabolismo intermedio • Síndrome de Lesh-Nyhan y sus variantes • Enfermedad de Wilson • Enfermedad de Hallervorden-Spatz • Ataxia-telangiectasia • Esclerosis tuberosa • Enfermedad de Huntington • Coreoacantocitosis • Calcificación familiar de los ganglios basales <i>Cerebrovascular</i> • Infarto de los ganglios basales o hemorragia • Malformación arteriovenosa • Policitemia vera • Enfermedad de células falciformes <i>Inmunológica</i> • Lupus eritematoso generalizado • Síndrome antifosfolípido • Poliarteritis • Síndrome de Behcet • Púrpura de Henoch-Schönlein <i>Nutricional</i> • Beriberi, pelagra • Deficiencia de B₁₂ en infantes	<i>Infecciosas</i> • Corea de Sydenham (posestreptocócica) • Fiebre escarlatina • Difteria • Tosferina • Fiebre tifoidea • Encefalitis viral • Posvaccinia • Neurosífilis • Mononucleosis • Enfermedad de los Legionarios • Endocarditis bacteriana <i>Metabólica</i> • Hiponatremia • Hipocalcemia • Hipoglucemia • Hipomagnesemia • Encefalopatía hepática • Encefalopatía renal • Porfiria <i>Endócrina</i> • Hipertiroidismo • Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo • Corea gravídica (en el embarazo) • Enfermedad de Addison <i>Diversos</i> • Esclerosis múltiple • Sarcoidosis

Tabla 3 Trastornos del movimiento inducidos por algunos medicamentos y toxinas*

Corea • Medicamentos neurolépticos antipsicóticos • Medicamentos antiparkinsonianos • Estimulantes noradrenérgicos • Esteroides anabólicos • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos Mioclónías • Medicamentos psiquiátricos ◦ Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ◦ Antidepresivos tricíclicos ◦ Inhibidores de la monoamino oxidasa ◦ Carbonato de litio ◦ Clozapina ◦ Bloqueadores de dopamina (síndrome tardío) ◦ Metacualona ◦ Buspirona ◦ Supresión de benzodiacepinas ◦ L-Triptofano	Narcóticos • Morfina y sus derivados • Fentanil Toxinas • Bismuto • Mercurio • Metilbromuro • Estricnina • Marihuana • Aluminio • Tetraetilo de plomo • Limpiador de hornos • Toxoide tetánico Anticonvulsivantes • Fenitoína • Ácido valproico • Carbamacepina Anestésicos • Etomidato • Enflurano • Isoflurano • Midazolam	Medicamentos cardiacos • Bloqueadores de los canales del calcio • Antiarrítmicos (flecainida, propafenona) Antibacterianos y antivirales • Penicilinas • Monobactams • Isoniacida • Aciclovir • Vidarabina Diversos • Agonistas de dopamina • Metoclopramida • Fisostigmina • Antihistamínicos • Cimetidina

* El parkinsonismo, el temblor y la distonía inducidos por medicamentos se analizan en el texto.

Las entidades pediátricas más importantes asociadas con corea son la corea de Sydenham, la enfermedad de Wilson, la distonía por torsión, el síndrome de Tourette y, en casos raros, la enfermedad de Huntington. Los raros casos de alteración en el metabolismo intermedio pueden causar corea, pero sus datos asociados, como encefalopatía, retraso mental y mioclonía, tienden a ser más marcados que la corea [*ver tabla 4*]. Los trastornos asociados con corea que pueden presentarse también en la edad adulta son la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Huntington y la calcificación familiar de los ganglios basales (enfermedad de Fahr).

Tabla 4 Diagnóstico diferencial de las mioclonías

<i>Causas médicas de mioclonías</i> • Trastornos metabólicos ◦ Hiponatremia ◦ Hipoglucemia ◦ Hiperglucemia no etósica ◦ Falla hepática ◦ Insuficiencia renal ◦ Síndrome de desequilibrio de diálisis ◦ Defectos mitocondriales ◦ Deficiencia de carboxilasa múltiple • Encefalopatías virales ◦ Encefalitis por herpes imple ◦ Encefalitis por arbovirus ◦ Virus de inmunodeficiencia humana ◦ Encefalitis letárgica ◦ Panencefalitis esclerosante subaguda ◦ Encefalitis posinfecciosa • Síndromes de malabsorción ◦ Enfermedad celiaca ◦ Enfermedad de Whipple • Síndromes paraneoplásicos <i>Encefalopatías físicas</i> • Poshipoxia (Lance-Adams) • Golpe de calor • Choque eléctrico	<i>Mioclonías esenciales</i> • Hereditaria (autosómica dominante) • Esporádica • Mioclonía del paladar <i>Mioclonía epiléptica (crisis en niños sin encefalopatía)</i> • Epilepsia parcial continua • Mioclonía idiopática sensible a estímulos • Ausencias mioclónicas en la epilepsia de pequeño mal • Epilepsias mioclónicas de la infancia • Epilepsia mioclónica progresiva (crisis convulsivas con encefalopatía, inicio de edad variable) • Síndrome de Lennox-Gastaut • Epilepsia mioclónica báltica (enfermedad de Unverricht-Lundborg) • Epilepsia mioclónica de Lafora • Lipofuscinosis cerioide del adulto (enfermedad de Batten) • Enfermedades por almacenamiento ◦ Lipidosis ◦ Gangliosidosis GM2	• Epilepsia mioclónica y miopatía con fibras rojas rasgadas • Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios cerebrovasculares <i>Ataxias mioclónicas progresivas (la ataxia prominente, la edad de inicio, la encefalopatía y las crisis convulsivas son variables)</i> • Ataxia de Friedreich • Ataxia-telangiectasia • Discinergia cerebelosa progresiva • Ataxias espinocerebelosas • Atrofia dentadorrubral-palidolusiana <i>Degeneraciones de los ganglios basales</i> • Enfermedad de Wilson • Distonía de torsión • Enfermedad de Hallervorden-Spatz • Enfermedad de Huntington • Atrofia sistémica múltiple • Degeneración cortical de los ganglios basales • Demencias primarias • Enfermedad de Creutzfeld-Jakob

Causas neurológicas de mioclonías • Daño focal/difuso al SNC • Evento cerebrovascular • Talamotomía • Hipoxia (Lance-Adams) • Tumores	◦ Enfermedad de Tay-Sachs ◦ Enfermedad de Krabbe • Sialidosis (mioclonías de manchas en rojo cereza) • Defectos de la fosforilación oxidativa	• Enfermedad de Alzheimer • Enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy

Tratamiento

Independientemente de su etiología, la corea puede tratarse con depletors de dopamina (reserpina) y bloqueadores de la misma. Se prefieren los depletors de dopamina porque tienden a producir menos efectos adversos extrapiramidales que los bloqueadores y no se asocian con el riesgo de discinesia tardía. Los efectos adversos potenciales de la reserpina incluyen parkinsonismo, distonía aguda e hipotensión postural. La reserpina inicia típicamente en dosis bajas (0.10 a 0.25 mg/día) y se aumenta según se tolere (por lo general por semana) hasta que se controla la corea o aparecen efectos adversos.

COREA DE SYDENHAM

Etiología

Conocida originalmente como mal de San Vito o corea reumática, este trastorno de la infancia y rara vez de la adolescencia, se caracteriza por corea suave, fluída y sutil asociada con hipotonía, debilidad muscular y labilidad emocional. Constituye uno de los criterios mayores de Jones para fiebre reumática y afecta a las niñas con el doble de frecuencia que a los niños, pudiendo presentarse hasta seis meses después de la infección desencadenante, con duración de entre tres a seis semanas. Es una de las secuelas posinfecciosas del estreptococo β -hemolítico. A diferencia de la corea de Sydenham, otros procesos posinfecciosos asociados con corea [ver *tabla 2*] típicamente se presentan como encefalopatía después de los movimientos anormales.

Manifestaciones clínicas

La corea de Sydenham típicamente no se asocia con otros datos del síndrome posestreptocócico, como carditis, poliartritis, eritema marginado y nódulos subcutáneos.

La corea es antecedida por fatiga, irritabilidad, inquietud, torpeza y debilidad. Son comunes las alteraciones del comportamiento y algunos pacientes desarrollan flojera mental, depresión y ansiedad. La corea recurre varias veces durante el curso de meses en el 35 por ciento de los casos. En pocas ocasiones los síntomas pueden durar varios años o incluso toda la vida. En forma periódica la corea puede reaparecer, por ejemplo durante el embarazo o después del inicio de tratamiento estrogénico.

Datos de laboratorio

Debe pensarse en la posibilidad de corea de Sydenham en cualquier niños con corea, exista o no historia de faringitis previas. El diagnóstico es apoyado por pruebas de laboratorio que indican elevación en los niveles plasmáticos de antiestreptolisina O. También pueden aumentar los niveles plasmáticos de anticuerpos menos específicos, incluyendo antiestreptocinasa, antihialuronidasa, antiestreptozima y anti-ADNasa B. Los títulos de anticuerpos antineuronales pueden estar elevados en el líquido cefalorraquídeo. En algunos casos se ha asociado la presencia de anticuerpos antineuronales circulantes con sintomatología obsesivo-compulsiva. A diferencia de los pacientes con corea vascular inflamatoria secundaria a lupus eritematoso generalizado o síndrome antifosfolípido [ver tabla 2], los pacientes con corea de Sydenham no desarrollan anticuerpos anticardiolipina.

Complicaciones

Ocurren complicaciones cardíacas agudas en alrededor del 20 por ciento de los pacientes, pero pueden no ser evidentes durante la evaluación inicial. La más seria de éstas es la endocarditis, la miocarditis y la pericarditis son menos comunes. La administración profiláctica de penicilina es necesaria para prevenir las manifestaciones de fiebre reumática. Después de la corea aguda, hasta la tercera parte de los pacientes persisten con riesgo de desarrollar valvulopatía cardíaca, principalmente estenosis mitral. Para detectar esta complicación potencial en forma temprana se recomiendan los ecocardiogramas seriados.

Tratamiento

El tratamiento es estrictamente sintomático, excepto por la profilaxis con penicilina de por vida. Al inicio se recomienda reposo en cama y se prescriben benzodiazepinas o antidepresivos para controlar la ansiedad, labilidad emocional y corea. Recientemente se han usado con éxito anticonvulsivantes GABA miméticos (GABA significa -ácido gama aminobutírico), como el valproato y el gabapentin, para tratar la corea.

Etiología

La enfermedad de Huntington es un padecimiento autosómico dominante uniformemente fatal que se caracteriza por disfunción motora, emocional y cognitiva progresivas, con edad de inicio entre los 35 y los 45 años (rango de tres a 70 años).⁶² Es causada por el gen huntingtin, una repetición poliglutamina inestable y que se expande (CAGn) en el brazo corto del cromosoma 4.^{63,64} La enfermedad de Huntington existe en todo el mundo y tiene una prevalencia de 10 casos por 100,000 habitantes.

Patogenia

La neuropatología de la EH consiste en atrofia cerebral diseminada, con afección más importante en el cuerpo estriado y la corteza cerebral. Al inicio la pérdida neuronal y la gliosis son máximas en el núcleo caudado y la corteza y otras estructuras subcorticales están menos afectadas.⁶⁵⁻⁶⁷ El mecanismo de muerte celular en la EH no es claro.⁶⁸ Evidencias recientes indican que la producción excesiva de poliglutamina, dirigida por el gen huntingtin anormal, es un aspecto crucial en la patogenia de la enfermedad.⁶⁸⁻⁷⁰ Desde el punto de vista experimental, ratones transgénicos que portan la expansión CAGn forman masas proteináceas, intranucleares e insolubles dentro de las neuronas de los ganglios basales y la corteza.^{69,70} Un fenómeno similar puede explicar las ataxias espinocerebelosas,⁷⁰ un grupo de padecimientos con CAGn en otros genes.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de EH puede hacerse solo por los datos clínicos en pacientes que presentan corea y tienen una historia familiar positiva. Los síntomas de demencia y emocionales (v.gr., depresión, irritabilidad) pueden precedir y típicamente ocultar los síntomas motores porque son más incapacitantes. La evolución clínica puede ser hasta de 20 años.

En las fases tempranas de la enfermedad el examen físico suele revelar movimientos coreicos (i.e., aumento en el parpadeo o gesticulación) que progresan y llegan a afectar a múltiples partes del cuerpo. La corea típicamente alcanza su máximo en 10 años y es sustituida en forma gradual por inquietud muscular, hipertonía, distonía y temblor o mioclonías.^{71,72} En el seis a 10 por ciento de los casos la EH puede manifestar características parkinsónicas más que corea (variante de Westphal). Esta variante suele presentarse a edad más temprana (i.e., inicia en personas de menos de 20 años de edad) y muestra con mayor frecuencia un patrón de herencia paterna.⁷³

Otras alteraciones de movimiento en la EH incluyen bradicinesia y sacadas oculares lentas. Se altera la coordinación motora gruesa y la marcha, aumenta la torpeza y los

pacientes se mueven con una marcha irregular, lenta y de base ancha. La coordinación motora fina e incluso el habla se alteran en forma severa. Los trastornos en la deglución pueden ocasionar neumonía por aspiración. Los pacientes progresan hasta un estado aquinético y prácticamente mudo.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de EH puede confirmarse en la actualidad con pruebas genéticas.⁷⁴ No es necesario realizar estas pruebas en las personas en las que existe confirmación genética o patológica de la enfermedad en otros familiares. Las medidas diagnósticas auxiliares incluyen IRM para determinar si existe atrofia selectiva del núcleo caudado, un dato típico que puede ser difícil de detectar.

Tratamiento

El tratamiento debe incluir un equipo multidisciplinario que pueda proporcionar apoyo social, médico, neuropsiquiátrico y genético a los pacientes y familiares durante el curso de la enfermedad. Se recomienda una revisión muy completa sobre los aspectos relacionados con consejo genético y pruebas presintomáticas.⁷⁴ El tratamiento sintomático puede aliviar la corea, aunque este aspecto puede no ser el más incapacitante de la enfermedad. Los bloqueadores de la dopamina tienen eficacia moderada y pueden agravar las alteraciones de movimiento no coreicas de la EH, como la bradicinesia y la distonía. Los agentes antipsicóticos atípicos como la clozapina, el risperidone y la olanzapina son mejor tolerados y pueden también ayudar a controlar la corea. Las indicaciones para tratar la corea incluyen su interferencia con las actividades de la vida diaria y sociales. El tratamiento de la depresión es semejante al de la EP.

DISTONIA

La distonía es un término empleado para referirse tanto a un síntoma como a diversos trastornos hiperquinéticos. La distonía es uno de los trastornos de movimiento más comunes y también uno de los diagnosticados y tratados en forma equívoca con más frecuencia. La prevalencia mundial es incierta porque los casos no se notifican, pero quizá exceda 300 millones, semejante a la de la esclerosis múltiple.⁷⁵

Etiología

Las distonías pueden clasificarse de acuerdo con la edad de inicio, la región afectada del organismo y la etiología. Usando un esquema etiológico semejante al usado para la EP, las distonías pueden dividirse en síndromes primarios, secundarios, con distonía asociada, y padecimientos heredodegenerativos.

Las distonías primarias incluyen síndromes en los que la distonía es la manifestación clínica principal de la enfermedad. Aunque no se ha demostrado desde el punto de vista patológico, la afección parece relacionarse con los ganglios basales. La distonía primaria es uno de los pocos trastornos de movimiento con origen en los ganglios basales que no se asocian con trastornos cognitivos o psiquiátricos primarios. Sin embargo, esto no minimiza el impacto psicológico y social de la distonía, que puede ser muy importante por la verg[en]za, ansiedad y depresión asociadas.

El principal trastorno dentro de las distonías primarias es la distonía tipo 1, un padecimiento autosómico dominante hereditario que afecta principalmente a las familias de judíos Ashkenazi (hasta en el 90 por ciento de los casos). La distonía tipo 1 puede ser generalizada o focal.⁷⁵ La enfermedad tiene una penetrancia de alrededor del 30 por ciento y es causada por un gen localizado en el cromosoma 9q34.

La distonía que responde a dopamina (DRD) se hereda también en forma autosómico dominante, con más frecuencia en mujeres. Se caracteriza por múltiples mutaciones en el gen para la GTP ciclohidrolasa I (GTP-CH), la enzima que limita la velocidad en la síntesis del cofactor de tirosina hidroxilasa tetrahidrobiopterina.⁷⁶ La tirosina hidroxilasa es la enzima que limita la velocidad de síntesis de la dopamina. La DRD típicamente inicia en la niñez, comenzando en las piernas y diseminándose a los brazos. Son comunes las fluctuaciones diurnas. Algunos pacientes inician en épocas más tardías con síntomas parkinsonianos en lugar de distonía. Las características de la DRD son una respuesta excelente a dosis bajas de levodopa y un curso de la enfermedad no progresivo. La DRD puede ser confundida con parálisis cerebral atetoide, paraplegia espástica o parkinsonismo. Aunque rara, la DRD y sus otras formas fenotípicas responden tan bien a levodopa que se justifica una prueba terapéutica en todos los casos probables. La DRD parece ser un trastorno bioquímico puro sin cambios degenerativos en el cerebro.

Las distonías secundarias, que son causadas principalmente por medicamentos o factores ambientales, incluyen la distonía inducida por levodopa, la distonía aguda y tardía asociada con bloqueadores del receptor de dopamina, la distonía asociada con parálisis cerebral (PC atetoide), el traumatismo cerebral, la hipoxia cerebral y la lesión neurológica periférica. La distonía puede asociarse también con algunos estados infecciosos y posinfecciosos y con exposición tóxica a manganeso, cianuro y ácido 3-nitropropiónico.

Los síndromas con distonía asociada incluyen algunos trastornos metabólicos de aminoácidos, lípidos y mitocondriales encefalopáticos (v.gr., encefalomielopatía necrosante subaguda [enfermedad de Leigh]).

Los padecimientos heredodegenerativos con manifestaciones distónicas secundarias se

presentan típicamente con características parkinsonianas predominantes. Estos incluyen enfermedad de Wilson y de Huntington, degeneración de los ganglios basales corticales, parálisis supranuclear progresiva, la forma Lubag de distonía-parkinsonismo (distonía tipo 3) y la EP.

Manifestaciones clínicas

Los datos distónicos incluyen contracciones musculares involuntarias que pueden ocurrir durante movimientos voluntarios (distonía de acción) o en reposo, y que causan la torsión de alguna parte del cuerpo y posturas anormales. La distonía se acompaña en ocasiones de un temblor tosco e irregular (temblor distónico) o incluso de un temblor postural típico. La contracción de los músculos antagonistas es una característica fundamental de la distonía, que la distingue de la corea, los tics y otras discinesias. La distonía se asocia también con el llamado flujo exagerado, la diseminación anómala de la activación a músculos diferentes de los requeridos para el movimiento que se intenta.

Las formas más comunes de distonía son las distonías focales, que pueden afectar (1) los párpados (blefaroespasma), causando que se cierren en forma involuntaria, (2) el cuello y los hombros (distonía cervical), causando que el cuello se tuerza a un lado (tortícolis), hacia adelante (anterocolis) o hacia atrás (retrocolis), (3) la porción inferior de la cara y la mandíbula (distonía oromandibular), y (4) la laringe (distonía espasmódica), que ocasiona una voz tirante y de calidad irregular como resultado del cierre involuntario de las cuerdas vocales. La distonía focal puede afectar las manos y antebrazos durante el desempeño de actividades específicas, como escribir (calambre del escritor), teclear o tocar un instrumento musical (calambre del músico), o durante prácticamente cualquier otra actividad que incluya acciones repetitivas de las manos (distonía ocupacional). Las distonías focales suelen confundirse con problemas psiquiátricos u ortopédicos. Comparando con las generalizadas, que comienzan en la infancia, las distonías focales tienden a presentarse en etapas más avanzadas de la vida. En los niños el primer signo de distonía generalizada se presenta como una distonía activa del pie. Después la distonía ocurre en reposo y eventualmente causa alteraciones posturales al diseminarse en forma ipsilateral y después a la extremidad contralateral.

Tratamiento

El tratamiento de la distonía es estrictamente sintomático y consiste en manejo médico y quirúrgico. Los detalles del mismo van más allá de los objetivos de este capítulo. En general, para tratar la distonía generalizada se usan dosis altas de anticolinérgicos, en ocasiones en combinación con neurolepticos o depletores de dopamina. Recientemente se ha empleado con éxito la cirugía estereotáctica (palidotomía y talamotomía) para tratar casos medicamente refractarios. Las distonías focales suelen responder poco a los

medicamentos, pero mucho a las inyecciones de toxina botulínica en el grupo muscular afectado. La toxina botulínica actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, causando debilidad dependiente de la dosis, lo que afecta la contracción espasmódica sin producir parálisis. Se requieren inyecciones repetidas cada dos a cinco meses.

ENFERMEDAD DE WILSON

Etiología

La enfermedad de Wilson (EW), o degeneración hepatolenticular, es un padecimiento autosómico recesivo del metabolismo del cobre con una prevalencia de uno por 30,000 habitantes.⁷⁷ Aunque relativamente rara, es clínicamente importante porque es tratable y simula otros trastornos del movimiento. El gen de la enfermedad de Wilson, localizado en el cromosoma 13, codifica una proteína de 7.5 kb que se expresa en gran cantidad en el hígado y el cerebro.⁷⁸ La proteína pertenece a una clase de ATPasas transportadoras de cobre dependientes de ATP. Múltiples mutaciones del gen de la EW dan origen al mismo fenotipo. La mayoría de las víctimas son heterocigotos compuestos que tienen diferentes mutaciones en cada alelo. Esto complica el diagnóstico molecular de la EW y limita el escrutinio a los familiares de pacientes conocidos.^{79,80}

Patogenia

La enfermedad de Wilson es un trastorno de la ATPasa transportadora de cobre que causa menor incorporación hepática del cobre a la ceruloplasmina, menor excreción biliar de cobre, pérdida de los sitios de almacenamiento hepático, salida de cobre hacia el plasma y depósito patológico del mismo en el cerebro (principalmente en los ganglios basales), la córnea (produciendo el anillo de Kayser-Fleisher), el riñón (causando disfunción tubular), la médula ósea (con anemia y trombocitopenia) y el sistema musculoesquelético (ocasionando artritis y osteoporosis).⁸⁰ Las crisis agudas (encefalopatía aguda con crisis convulsivas, crisis hemolítica y daño tubular agudo) son causadas por salida súbita de grandes cantidades de cobre hacia el torrente sanguíneo por iatrogenia (ver adelante) o después de infartos hepáticos o hepatitis aguda.

Manifestaciones clínicas

La edad de presentación varía entre tres y 60 años, con un pico de inicio alrededor de los 16 años. En un estudio de una serie extensa, el 54 por ciento de los pacientes presentó manifestaciones neurológicas, 31 por ciento disfunción hepática y hasta el 33 por ciento manifestaciones psiquiátricas.⁷⁷ La mayoría de los pacientes con alteraciones hepáticas son mujeres entre los ocho y los 16 años de edad, los hombres presentan con más

frecuencia alteraciones neurológicas. El inicio puede variar desde falla hepática aguda fulminante hasta cirrosis insidiosa y leve. La EW puede ser la causa más común de disfunción hepática crónica en niños; todos los niños con esta manifestación deben ser estudiados buscando EW. Las principales manifestaciones hematológicas de la enfermedad incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia (50 por ciento de todos los pacientes con manifestaciones hematológicas) y neutropenia (30 por ciento). Otras manifestaciones sistémicas son alteraciones del páncreas exócrino, hipoparatiroidismo, poliartritis, cálculos renales y cardiomiopatía por acúmulo miocárdico de cobre.

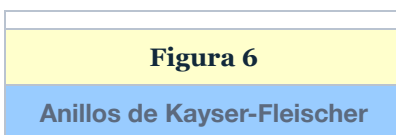
Las manifestaciones neurológicas de la EW son muy diversas, incluyendo varios trastornos del movimiento como distonías (65 por ciento de los pacientes), rigidez o parkinsonismo (52 por ciento), alteraciones de la postura y la marcha (42 por ciento) y temblor (32 por ciento). Sin embargo, la manifestación neurológica más común es la disartria (97 por ciento), en ocasiones asociada con expresiones faciales alteradas (la clásica risa sardónica). Las manifestaciones psiquiátricas pleomórficas y de comportamiento de la EW incluyen irritabilidad, menor desempeño laboral, depresión y cambios en el estado de ánimo. Los trastornos afectivos pueden simular enfermedad bipolar y ocurren también síntomas psicóticos. Los problemas cognitivos pueden iniciar con pobre desempeño escolar y culminar en demencia.

Debido a la extrema variabilidad de las manifestaciones neuropsiquiáticas en la EW, es importante pensar en este diagnóstico en prácticamente todos los trastornos del movimiento que se presentan sin una etiología demostrable, en especial en jóvenes con sintomatología psiquiátrica.

Alteraciones de laboratorio

El diagnóstico puede hacerse en alrededor del 80 por ciento de los casos al demostrar reducción en la ceruloplasmina sérica (EW, 0 a 200 mg/L, normal de 200 a 400 mg/L).^{77,81} Los pacientes con niveles de ceruloplasmina normal se consideran heterocigotos. También está disminuido el cobre sérico (unido más libre), (EW 3 a 100 $\mu\text{mol/l}$, normal 11 a 24 $\mu\text{mol/L}$). La excreción aumentada de cobre en orina de 24 horas puede ser una medición más sensible que los niveles en suero (EW 100 a 1,000 μg en 24 horas, normal $\leq$ 40 μg en 24 horas), pero con este resultado, debe distinguirse a la EW de otros trastornos que producen colestasis. En los casos en los que los datos anteriores no son concluyentes, la prueba definitiva es la demostración de mayor contenido de cobre en la biopsia hepática (EW 200 a 3,000 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco, normal $\leq$ 50 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco). Casi todos los pacientes que tienen afección neurológica tienen los datos oftalmológicos clásicos del anillo de Kayser-Fleischer, o cataratas en girasol. Estos anillos representan depósitos de cobre en la membrana basal de la córnea [ver figura 6], y su detección se realiza con lámpara de hendidura. Los estudios de neuroimagen revelan pérdida del

volumen cerebral, con dilatación ventricular en más del 95 por ciento de las personas con afección neurológica, así como algunas neuropsiquiátricamente intactas. La IRM revela una señal hiperintensa única en las imágenes en T2 del núcleo lenticular, así como en las imágenes del tálamo, el puente mesocerebral y la circunvolución dentada en pacientes con enfermedad más avanzada [ver figura 5d]. Las imágenes en T1 pueden revelar lesiones de la sustancia blanca.⁸²



Tratamiento

El tratamiento debe ser cuidadoso para evitar la encefalopatía aguda o la toxicidad hepática inducida por una movilización rápida del cobre.^{83,84} Los autores realizan una IRM antes de iniciar el tratamiento, incluso en pacientes asintomáticos. Este consiste en disminuir el cobre de la dieta y disminuir su absorción con acetato o sulfato de zinc (150 mg/día) o sulfuro de potasio (20 mg tid). Para movilizar los depósitos de cobre en los tejidos es necesario usar quelación del mismo con penicilamina. En los pacientes que no toleran la penicilamina (1 a 3 g/día por vía oral) o en los que empeoran al iniciar el tratamiento (10 a 40 por ciento), otras alternativas incluyen el uso de trientine (con o sin dosis bajas de penicilamina) o dimercaprol y cloruro de cobalto (que rara vez se usa en la actualidad). Otras estrategias para disminuir el daño a los tejidos por el depósito de cobre son el uso de depuradores de radicales libres, como el mercaptodextrán.

El tratamiento quelante requiere vigilancia estrecha para lograr una excreción inicial de cobre en orina de 24 horas de 1.2 a 2.0 g/día. El tratamiento con penicilamina es mal tolerado en hasta el 30 por ciento de los pacientes por efectos adversos alérgicos idiosincráticos, incluyendo condiciones autoinmunes. Contrario a la penicilamina, el tratamiento con zinc es bien tolerado. Puede aumentar la amilasa, lipasa y fosfatasa alcalina, y existen reportes aislados de efectos inmunosupresores. Cuando existe evidencia de progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento dietético y farmacológico óptimos o cuando ocurre falla hepática, el trasplante autólogo de hígado es el tratamiento más definitivo.⁸⁵

Los síntomas neurológicos suelen responder mal al tratamiento. Pueden administrarse anticolinérgicos para tratar la distonía y el temblor, y administrarse dopaminomiméticos para la rigidez. Los síntomas psiquiátricos (ansiedad y depresión) se tratan en la forma habitual. La mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos y otros puede retrasarse por meses o hasta por dos años después de iniciado el tratamiento quelante.

SINDROME DE TOURETTE

Etiología

El síndrome de Tourette (ST) es un padecimiento autosómico dominante en el que no se ha identificado el gen responsable. Tiene una expresión fenotípica muy amplia, penetrancia variable y expresión de género. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de múltiples tics motores y vocales que duran más de un año y aparecen antes de los 21 años. Los síntomas pueden ser suficientemente severos para justificar un diagnóstico médico y la alteración puede no asociarse con otros trastornos neurológicos o inducidos por medicamentos. Es importante la historia familiar, pero puede ser enmascarada por el fenotipo, que incluye sintomatología obsesivo-compulsiva (SOC) y trastornos de atención deficiente. La relación hombre-mujer para los tics es de 4:1, y la de la SOC es de 1:4. También pueden existir trastornos del aprendizaje y varios síndromes de comportamiento mal definidos.

Patogenia

La patogenia del síndrome de Tourette se desconoce, pero la evidencia farmacológica clínica y estudios limitados de autopsia sugieren que puede ser mediada por innervación hiperdopaminérgica del cuerpo estriado. Estudios morfométricos recientes que usan IRM del cerebro y estudios metabólicos usando tomografía de emisión de positrones sugieren la presencia de alteraciones anatómicas y funcionales en los circuitos corticoestriadopalidotalámico que se proyectan a la corteza prefrontal y a la circunvolución del cíngulo. La interrupción quirúrgica de estos circuitos (v.gr., tractotomía anterior y cingulotomías) puede ser útil para tratar la SOC y, en menor grado, los tics en casos seleccionados.

Manifestaciones clínicas

Un tic es una acción breve, estereotipada, rápida, repetitiva y aparentemente sin propósito que incluye uno o varios grupos musculares. Los tics tanto motores como vocales pueden ser simples (v.gr., parpadeo frecuente, retorcerse la nariz, toser, gruñir) o complejos (automutilación y coprolalia). Los tics pueden asociarse con experiencias sensoriales focales (tics sensoriales), que pueden preceder, acompañar o seguir a los movimientos o vocalización. En general los tics son la parte menos incapacitante del ST y pueden no requerir tratamiento. Durante los años escolares los trastornos en la atención, comportamiento (impulsividad e irritabilidad) y aprendizaje tienden a ser más incapacitantes. La SOC comienza al inicio de la adolescencia y puede ser muy incapacitante. Responde a clomipramina y a inhibidores selectivos de la recaptura de

serotonina con menos frecuencia que el trastorno obsesivo-compulsivo sin ST. Los trastornos del sueño son frecuentes, pero mal comprendidos.

Tratamiento

El tratamiento del ST es difícil y debe realizarse por especialistas. Cuando los síntomas son complejos (v.gr., tics, SOC y deficiencia en la atención) los pediatras y neurólogos deben actuar junto con psiquiatras que guíen y traten los síntomas de comportamiento. Los tics suelen responder a bloqueadores de dopamina (v.gr., prolina, haloperidol y pimozide). Algunos niños son especialmente intolerantes a los efectos adversos de estos medicamentos, que varían de distonía aguda e inquietud motora (acatisia) a sedación diurna y fobias escolares. Reportes recientes sugieren que el neuroléptico atípico risperidona puede ser eficaz. Otros tratamientos para los tics incluyen clonidina (0.1 a 0.4 mg/día, como una cápsula o parche transdérmico) y clonazepam (0.5 a 4.0 mg/día).

Temblor fisiológico y esencial

El término temblor se usa para describir varios movimientos no relacionados que comparten una característica en común: oscilación de una extremidad o parte del organismo. Son ejemplos el temblor en reposo del Parkinson y el temblor cerebeloso.

INCREMENTO DEL TEMBLOR FISIOLÓGICO

El temblor fisiológico típicamente no es aparente, excepto cuando es exagerado por estrés, ansiedad o estimulantes. El miedo y otras formas de ansiedad situacional son ejemplos bien reconocidos y tratables de temblor fisiológico exagerado. Otras causas posibles de incremento del temblor incluyen agentes adrenérgicos, como la liberación endógena de epinefrina (por feocromocitoma, miedo o hipoglucemia) y liberación exógena de epinefrina, isoproterenol, terbutalina y teofilina. Los medicamentos que pueden inducir temblor fisiológico incluyen al litio, antidepresivos tricíclicos, estimulantes, valproato, esteroides, hormonas tiroideas y cafeína. La supresión de ciertos fármacos, como el alcohol, los opiáceos y las benzodiacepinas, así como el ejercicio excesivo (creando fatiga muscular) pueden causar mayor temblor fisiológico.

Tratamiento

El tratamiento incluye la eliminación o reducción de cualquiera de los agentes desencadenantes del temblor por medio de bloqueadores beta adrenérgicos (v.gr., propranolol), controlando la ansiedad y, cuando está indicado, tratando la endocrinopatía asociada. La ansiedad situacional puede controlarse administrando propranolol (20 a 60 mg) una hora antes del evento o situación desencadenante.

TEMBLOR ESENCIAL

El temblor esencial (TE) tiene una frecuencia de 6 a 8 Hz, es de origen central y con frecuencia tiene un patrón de herencia autosómico dominante.⁸⁷ A diferencia de los pacientes con EP, los enfermos con TE pueden no tener otras características parkinsonianas y presentar solo movimiento aislado de la cabeza y temblor en la voz. Este último da al lenguaje una calidad vacilante. Los síntomas del TE se exacerban por los mismos factores que aumenta el temblor fisiológico.

Tratamiento

Característicamente, el temblor esencial responde rápido aunque en forma breve al alcohol (sin embargo, al disminuir la concentración sérica de alcohol el efecto de rebote puede empeorar el temblor). También responde a bloqueadores adrenérgicos beta (v.gr., propranolol) que suelen ser eficaces a largo plazo. Otros betabloqueadores útiles incluyen metoprolol, timolol, atenolol y sotalol. La primidona puede ser eficaz en dosis de 50 a 250 mg/día, que son menores que las requeridas para el tratamiento anticonvulsivante. Otros medicamentos que pueden ser benéficos incluyen benzodiacepinas (en especial clonacepam), fenobarbital y clonidina. La neurocirugía estereotáctica (talamotomía ventrolateral o estimulación cerebral profunda) es útil para los temblores severos refractarios a medicamentos.

Mioclónías

Características clínicas

Las mioclónías son movimientos súbitos, breves, involuntarios, como descargas. Pueden considerarse fragmentos de epilepsia, y tienen características electroencefalográficas que son semejantes a las descargas epilépticas focales. Las mioclónías positivas consisten en contracción muscular activa y las negativas en un lapso súbito dentro de la contracción que es clínicamente indistinguible de la asterixis. Las pruebas electrofisiológicas especializadas pueden localizar las descargas mioclónicas en la corteza somatosensorial, el tallo cerebral (el sistema activador reticular ascendente) y, en casos raros, la médula espinal. Como las crisis convulsivas, las descargas mioclónicas representan un signo específico de irritación del SNC con un diagnóstico diferencial amplio [ver tabla 4].⁸⁶

Las descargas mioclónicas pueden ser focales, segmentarias o generalizadas. Cuando son focales sugieren una patología focal, que varía de epilepsia a encefalitis focal [ver tabla 4]. Pueden ser espontáneas, sensibles a estímulos (reflejas) o relacionarse a actividades (de acción). Cuando son generalizadas pueden asociarse con epilepsia o con una encefalopatía

estática y progresiva. Para disminuir las posibilidades diagnósticas durante el examen es importante buscar signos de encefalopatía, demencia, patología retiniana, pérdida de la audición, miopatía, neuropatía y ataxia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las mioclonías consiste en determinar si las contracciones son causadas por una enfermedad médica, exposición a un fármaco o toxina, o un trastorno primario del sistema nervioso central.⁸⁹ Un elemento importante en el diagnóstico diferencial es si las mioclonías son epilépticas o no.^{90,91} La edad de inicio es muy importante porque las formas progresivas más comunes de epilepsia que son causadas por procesos degenerativos tienden a ocurrir en el grupo de edad pediátrico.

Pruebas de laboratorio

El escrutinio de laboratorio básico debe incluir una biometría hemática, química sanguínea y estudio toxicológico. Están indicados los estudios de imagen cerebral y la electroencefalografía cuando la causa de la mioclonía no es inmediatamente aparente. Cuando la clínica lo justifica deben realizarse estudios metabólicos especializados para descartar trastornos inflamatorios sistémicos, endocrinopatías, trastornos del metabolismo del cobre (v.gr., EW y enfermedad de Menke), deficiencias de enzimas seleccionadas y trastornos de almacenamiento de lisosomas [ver tabla 4]. Un subgrupo de estos padecimientos, como algunos de los trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial (ver adelante) y algunas de las ataxias espinocerebelosas pueden diagnosticarse en la actualidad con pruebas genéticas.

Tratamiento

El tratamiento de las mioclonías es estrictamente sintomático. Los medicamentos de uso común incluyen clonacepam (2 a 12 mg/día), valproato de sodio (600 a 3,000 mg/día), primidona (500 a 1,500 mg/día) y, en Europa, piracetam (6 a 20 mg/día). Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el 5-hidroxitriptofano (con carbidopa) pueden ayudar en algunas formas específicas de mioclonía (la mioclonía reticular refleja) pero puede agravar otras. Otra clase especial es la mioclonía del paladar, que responde a trihexifenidilo (6 mg/día). El tratamiento de los síndromes epilépticos asociados con trastornos mioclónicos no será analizado en este capítulo.

MIOCLONIAS EN LA PRACTICA MEDICA GENERAL

En la práctica médica general la forma más común de mioclonía es resultado de trastornos metabólicos, en los que las mioclonías negativas o asterixis tienden a dominar

el cuadro clínico [ver tabla 4]. La etiología de las mioclonías incluye también encefalitis viral, que típicamente se presenta como mioclonías positivas y negativas. Son ejemplos las encefalitis asociadas con virus herpes simple y arbovirus, así como las asociadas con síndromes posinfecciosos (v.gr., panencefalitis esclerosante subaguda y encefalitis letárgica).

Otras formas comunes de mioclonías observadas en la práctica médica general incluyen mioclonías inducidas por medicamentos y mioclonías secundarias a suspensión de fármacos. Los medicamentos que inducen mioclonías incluyen carbonato de litio, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). La coadministración de ISRS e inhibidores de la MAO A o MAO B pueden causar un síndrome hiperserotoninérgico que típicamente inicia con mioclonías y cambios en el estado mental. Los agentes antinfecciosos asociados en ocasiones con mioclonías incluyen a las penicilinas y las cefalosporinas [ver tabla 3]. En la anestesia, los hipnóticos no barbitúricos de acción corta (v.gr., etomidato) pueden causar también mioclonías. Los pacientes con EP que están tomando levodopa en ocasiones desarrollan mioclonías.

La sobredosis o intoxicación con anticonvulsivantes, antihistamínicos o hipnosedantes pueden causar mioclonías, con o sin crisis generalizadas. Otros medicamentos incluyen los antineoplásicos como el clorambucil, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) cuando se administran a pacientes con insuficiencia renal y el bismuto. La exposición extensa a las siguientes toxinas también se asocia con mioclonías: metilbromuro, mercurio orgánico, tetraetilo de plomo (gasolina), estricnina y DDT. La supresión de alcohol, benzodiacepinas u opiáceos causa mioclonías con frecuencia. Por último, las mioclonías pueden ser una secuela de la lesión cerebral global por traumatismos, anoxia-isquemia, golpe de calor y electrocución.⁹²

Los trastornos demenciales asociados con mioclonías incluyen padecimientos asociados a priones, como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Además, un pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (10 a 15 por ciento) y un gran número de pacientes con enfermedad difusa de cuerpos de Lewy presentan mioclonías. Estos padecimientos pueden evolucionar de mioclonías focales a formas más generalizadas.⁹³

Algunos otros trastornos representan problemas genéticos primarios poco comunes con sintomatología compleja asociada [ver tabla 4].^{94,95} Además de controlar las mioclonías y crisis convulsivas, el tratamiento para estas condiciones es muy limitado.

Trastornos del movimiento inducido por medicamentos

Los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos son un grupo importante de condiciones iatrogénicas y casi siempre reversibles que se presentan con frecuencia en la

práctica clínica general. La frecuencia de los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos dependen de la naturaleza del compuesto, la edad de la persona afectada y otros factores de riesgo (ver adelante).⁹⁶

La mayoría de los trastornos del movimiento relacionados con medicamentos se asocian con agentes que afectan en forma directa o indirecta la transmisión dopaminérgica central. Las categorías de fármacos incluyen los estimulantes del SNC, el precursor de dopamina levodopa, los agonistas dopaminérgicos de acción directa y los bloqueadores del receptor central de dopamina. Los tipos de movimientos producidos por estos compuestos pueden ser agudos, subagudos o tardíos, como en el caso de la discinesia tardía o distonía tardía. Los mecanismos de los trastornos de movimiento agudos y subagudos parecen ser extensiones idiosincráticas de la acción del compuesto. Por el contrario, el mecanismo de la discinesia tardía no se ha aclarado.

Alrededor de la tercera parte de los pacientes con discinesia tardía remiten a los tres meses de suspender el tratamiento neuroléptico. En la mayoría de los pacientes los movimientos remiten en forma gradual en cinco años. Los pacientes con riesgo de discinesia tardía permanente incluyen los ancianos, los desdentados y los que sufren disfunción orgánica cerebral. Los pacientes con enfermedades afectivas tienen más riesgo de desarrollar discinesia tardía que los esquizofrénicos.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO AGUDOS INDUCIDOS POR FARMACOS

Las reacciones de esta categoría incluyen la distonía aguda en respuesta a bloqueadores centrales de dopamina. Parecen ser más frecuentes en varones jóvenes y en pacientes que reciben medicamentos como litio, bloqueadores de los canales del calcio e ISRS. La distonía aguda puede tratarse con la administración parenteral de anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina) o benzodiazepinas (loracepam o diacepam). Otros trastornos de movimiento agudos incluyen discinesias, comportamientos estereotipados en respuesta a neurolépticos y tics, que pueden ocurrir en respuesta a estimulantes del SNC como metilfenidato, dextroanfetamina y pemoline.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO SUBAGUDOS INDUCIDOS POR FARMACOS

Es probable que la reacción más común de este tipo sea la acatisia inducida por neurolépticos.⁹⁷ La acatisia es un estado de inquietud motora que consiste en una necesidad imperiosa de moverse. El movimiento tiende a aliviar los síntomas en forma temporal. La inquietud parece estar mediada por el bloqueo del receptor de dopamina mesolímbico. Desde el punto de vista sintomático, esto puede relacionarse con el síndrome de piernas inquietas. El tratamiento consiste en retirar el agente agresor. Cuando esto no es posible los síntomas pueden disminuir con benzodiazepinas,

anticolinérgicos, betabloqueadores y, en algunos casos, agentes dopaminérgicos.

TRASTORNOS DE MOVIMIENTO TARDÍOS

Manifestaciones clínicas

Los trastornos de movimiento tardíos son causados principalmente por exposición crónica (mayor de tres meses) a bloqueadores centrales de dopamina.⁹⁸ Los movimientos son principalmente coreicos y se conocen como discinesia tardía (DT). Al inicio se afectan los músculos del cráneo (boca, labios y lengua en particular), y después el tronco y las extremidades. En los casos más avanzados una persona puede sufrir movimiento continuo de la cabeza, rotación de la pelvis y movimientos finos de los dedos de manos y pies. En raros casos la discinesia tardía puede afectar el diafragma y causar falla respiratoria. Los pacientes con distonía tardía presentan contracciones distónicas axiales principalmente, más que apendiculares. Otros síndromes tardíos incluyen la acatisia tardía, los tics tardíos e incluso temblor tardío.⁹⁹

Tratamiento

El mejor tratamiento para la DT es la prevención. Se recomienda el uso juicioso de neurolépticos por el periodo más corto posible. Los neurolépticos atípicos se asocian con un riesgo significativamente menor de causar DT que los neurolépticos convencionales, para los que el riesgo varía de 13 a 20 por ciento. El menor riesgo asociado a los neurolépticos atípicos puede atribuirse a su mayor afinidad por los receptores de dopamina mesolímbicos D₄ y D₃, más que los receptores estriados D₂. Los neurolépticos atípicos incluyen la clozapina, el resperidone y la olanzapina, recién autorizada.

Cuando no es posible suspender el agente que causa la DT, debe considerarse cambiar los neurolépticos tradicionales por atípicos.⁹⁹ Si el paciente está tomando también estimulantes y anticolinérgicos, el eliminarlos puede aliviar la discinesia. La reserpina es el tratamiento de elección para la discinesia tardía coreiforme. La dosis inicial debe ser de 0.125 mg/día y puede aumentarse lentamente hasta 6 mg/día, según se requiera. Los ancianos tienen menos probabilidad de tolerar el tratamiento por hipotensión ortostática. El uso a largo plazo de reserpina se asocia también con un incremento de 15 por ciento en la incidencia de depresión.

Otra estrategia de tratamiento consiste en estimular el sistema GABAérgico usando baclofen (40 a 80 mg/día), clonacepam (1 a 8 mg/día) o ácido valproico (1 a 3 g/día). Las estrategias GABAérgicas son especialmente útiles en pacientes con discinesia tardía que pueden beneficiarse del tratamiento anticolinérgico y de inyecciones de toxina botulínica en los músculos más afectados. La bupropiona (40 a 60 mg/día) es un tratamiento

GABA mimético que ha demostrado ser útil en algunos casos.

Reconocimientos

Este capítulo fue patrocinado en parte por una beca del Centro de Excelencia de la Emory University School of Medicine de la American Parkinson's Disease Association, de Nueva York.

Figuras 1 y 2 Seward Hung

Figura 3 Cortesía del Dr. Thomas M. Aaberg, Sr., Servicio de Oftalmología, Emory University School of Medicine.

Bibliografía

1. Alexander G, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13:266, 1990 [PMID 1695401]
2. Ashby P, Andrews C, Knowles L, et al: Pyramidal and extrapyramidal control of tonic mechanisms in the cat. Brain 95:21, 1972 [PMID 5023088]
3. DeLong M: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 13:281, 1990
4. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 249:1436, 1990 [PMID 2402638]
5. Laitinen L, Bergenheim HT, Hariz MI: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 76:53, 1992 [PMID 1727169]
6. Grafton S, Waters C, Sutton J, et al: Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. Ann Neurol 37:776, 1995

7. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, et al: Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol* 27:357, 1990 [PMID 1972318]
8. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, et al: Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 31:425, 1992 [PMID 1375014]
9. Alexander G, Crutcher MD, DeLong MR: Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85:119 1990
10. Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely & Jones, London, 1817
11. Martilla R: *Epidemiology. Handbook of Parkinson's Disease*. Koller W, Ed. Marcel Dekker, New York, 1987
12. Johnson W, Hodge SE, Duvoisin RC: Twin studies and the genetics of Parkinson's disease: a reappraisal. *Mov Disord* 5:187, 1990 [PMID 2388635]
13. Calne D, Shoenberg BS, Martin W, et al: Familial Parkinson's disease: possible role of environmental factors. *Can J Neurol Sci* 14:303, 1987
14. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al: Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045, 1997 [PMID 9197268]
15. Forno LS: The Lewy body in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:35, 1986
16. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al: The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 38:771, 1995 [PMID 7486869]

17. Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA, et al: Levodopa and deprenyl treatment effects on peripheral indices of oxidant stress in Parkinson's disease. *Neurology* 46:796, 1996 [PMID 8618686]
18. Hughes A, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al: What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42:1142, 1992 [PMID 1603339]
19. Rajput A: Prevalence of dementia in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease: Neurobehavioral Aspects*. Huber S, Cummings JL, Eds. Oxford University Press, New York, 1992, p 119
20. Cummings J: Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1:24, 1988
21. Taylor A, Saint-Cyr JA, Lang AE, et al: Parkinson's disease and depression. *Brain* 109:279, 1986
22. Starkstein S, Mayberg HS, Leiguarda R, et al: A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:377, 1992 [PMID 1602311]
23. Menza M, Rosen RC: Sleep in Parkinson's disease: the role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 36:262, 1995 [PMID 7638313]
24. Comella C, Tanner CM, Ristanovic RK: Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 34:710, 1993 [PMID 8239565]
25. Bliwise D, Watts RL, Watts N, et al: Disruptive nocturnal behavior in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 8:107, 1995 [PMID 7794473]
26. Cotzias G, Papavasiliou PS, Gellene R: Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 280:337, 1969 [PMID 4178641]

- 27.** Caraceni T, Scigliano G, Musicco M: The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology* 41:380, 1994
- 28.** Blin J, Bonnet AM, Agid Y: Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology* 38:1410, 1988
- 29.** Ahlskog JE: Treatment of early Parkinson's disease: are complicated strategies justified? *Mayo Clinic Proc* 71:659, 1996
- 30.** Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD: New insights into the cause of Parkinson's disease. *Neurology* 42:2241, 1992 [PMID 1461374]
- 31.** Olanow C: A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends Neurosci* 16:439, 1993
- 32.** Pahwa R, Koller WC: Treatment of Parkinson's disease with controlled-release carbidopa/L-DOPA. *Adv Neurol* 69:487, 1996 [PMID 8615169]
- 33.** Block G, Liss C, Reines S, et al: Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 37:23, 1997 [PMID 9018028]
- 34.** Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, et al: Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. *Journal of Neural Transmission* 64:113, 1985 [PMID 3935752]
- 35.** Nutt J, Woodard WR, Beckner RM, et al: Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 44:913, 1994 [PMID 8190296]
- 36.** Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, et al: Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 43:21, 1993 [PMID 8423888]

37. Greenamyre JT, O'Brien CF: N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. Arch Neurol 48:977, 1991 [PMID 1835370]
38. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, et al: Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in parkinsonism. Neurology (in press)
39. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. Parkinsonism Study Group. N Engl J Med 321:1364, 1989
40. Tetrad J, Langston JW: The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. Science 245:519, 1989 [PMID 2502843]
41. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. Parkinsonism Study Group. N Engl J Med 328:176, 1993
42. Brannon T, Yahr MD: Comparative study of selegiline plus L-dopa-carbidopa versus L-dopa-carbidopa alone in the treatment of Parkinson's disease. Ann Neurol 37:95, 1995
43. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Parkinsonism Study Group. Ann Neurol 39:29, 1996
44. Lees A: Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. BMJ 311:1602, 1995
45. Marsden C, Parkes JD: On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. Lancet 1:292, 1981
46. Kurlan R, Rothfield K, Woodward WR, et al: Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. Neurology 38:419, 1988 [PMID 3126408]

47. Cummings J: Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 39:708, 1991
48. Wolters EC, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, et al: Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 47:1085, 1996
49. Balldin J, Eden S, Granerus A-K, et al: Electroconvulsive therapy in Parkinson's syndrome with "on-off" phenomenon. *Journal of Neural Transmission* 47:11, 1980 [PMID 7359119]
50. Lozano A, Lang AE, Galvez-Jiminez N, et al: Effects of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 346:1383, 1995 [PMID 7475819]
51. Dogali M, Fazzinni E, Koloday E, et al.: Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 45:753, 1995
52. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al: Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 40:355, 1996 [PMID 8797525]
53. Hardie R, Lees AJ: Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:850, 1988 [PMID 2900293]
54. Jimenez-Jimenez FX, Ort'-Pareja M, Ayusi-Peralta L, et al: Drug-induced parkinson isms in a movement disorders unit: a four-year survey. *Parkinsonism and Related Disorders* 2:145, 1996
55. Tolosa E, Duvoisin R, Cruz-Sanchez FF: *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy*. Springer-Verlag, New York, 1994
56. Quinn N: Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* June(suppl):78, 1989

57. Lang A, Riley DE, Bergeron C: Cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurodegenerative Diseases*. Calne D, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994
58. Thompson P, Marsden CD: Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Move Disord* 2:1, 1987
59. Ditter S, Mirra SS: Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 37:754, 1987 [PMID 3033544]
60. Mega M, Masterman DL, Benson F, et al: Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 47:1403, 1996 [PMID 8960718]
61. Shoulson I: On chorea. *Clin Neuropharmacol* 9(suppl 2): S85, 1986
62. Folstein SE: *Huntington's Disease: a Disorder of Families*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1990
63. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 72:971, 1993
64. Skraastad MI, deRoou KE, deKoning-Gans PAM: Defining the proximal border of the Huntington's disease candidate region by multipoint recombination analyses. *Genomics* 16:599, 1993
65. Myers R, Vonsattel J: Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 38:341, 1988 [PMID 2964565]
66. Braak H, Braak E: Allocortical involvement in Huntington's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18:539, 1992
67. Storey E, Kowall NW, Finn SF, et al: The cortical lesion of Huntington's disease: further neurochemical characterization and reproduction of some of the histological and neurochemical features by N-methyl-D-aspartate lesions of rat cortex. *Ann Neurol* 32:526, 1992 [PMID 1280937]
68. Young AB: Huntington's disease: lessons from and for molecular neuroscience. *Neuroscientist* 1:1, 1994
69. Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, et al: Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 90:537, 1977
70. Scherzinger E, Lurz R, Turmaine M, et al: Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like aggregates in vitro and in vivo. *Cell* 90:549, 1997 [PMID 9267034]

71. Shoulson I: Huntington's disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. *Neurology* 31:333, 1981
72. Martin JB, Gusella JF: Huntington's disease pathogenesis and management. *N Engl J Med* 315:1267, 1986
73. Duyao M, Ambrose C, Myers R, et al: Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 4:387, 1993 [PMID 8401587]
74. Hersch S, Jones R, Koroshetz W, et al: The neurogenetics genie: testing for the Huntington's disease mutation. *Neurology* 44:1369, 1994 [PMID 7914682]
75. Bressman S, DeLeon D, Kramer PL, et al: Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. *Ann Neurol* 37:140, 1995
76. Furukama Y, Shimadzu M, Rajput AH, et al: GTP-cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 39:609, 1996
77. Brewer JB, Yuzbasiyan-Gurkan V: Wilson's disease. *Medicine (Baltimore)* 71:139, 1992
78. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al: Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 5:338, 1993 [PMID 8298640]
79. Thomas G, Forbes JR, Roberts EA, et al: The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 9:210, 1995 [PMID 7626145]
80. Petrukhin K, Lutsenko S, Chernov I, et al: Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum Mol Genet* 3:1647, 1994 [PMID 7833924]
81. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, et al: Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 84:161, 1983 [PMID 6847842]
82. Prayer L, Wumberger D, Kramer J, et al: Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 32:211, 1990 [PMID 2215906]
83. Scheinberg IH, Sternlieb I: *Wilson's Disease*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1984
84. Walshe JM, Yealland M: Chelational treatment of neurological Wilson's disease. *Quarterly Journal of Medicine* 86:197, 1993 [PMID 8369040]

- 85.** Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH: Liver transplantation for Wilson's disease. *Hepatology* 23:373, 1995
- 86.** Kurlan R: Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders. Marcel Dekker, New York, 1993
- 87.** Elble R, Koller WC: Tremor. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1990
- 88.** Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH: Definition and classification of myoclonus. *Arch Neurol* 43:1, 1986
- 89.** Caviness JN: Myoclonus. *Mayo Clin Proc* 71:679, 1996
- 90.** Aicardi J: Myoclonic epilepsies of infancy and childhood. *Adv Neurol* 43:11, 1986
- 91.** Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, et al: Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 315:296, 1986 [PMID 3088452]
- 92.** Fahn S: Posthypoxic action myoclonus: review of the literature and report of two new cases with response to valproate and estrogen. *Adv Neurol* 26:49, 1979
- 93.** Hallett M, Wilkins DE: Myoclonus in Alzheimer's disease and minipolymyoclonus. *Adv Neurol* 43:399, 1986
- 94.** So N, Berkovic S, Andermann F, et al: Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERF): 2. Electrophysiological studies and comparison with other progressive myoclonus epilepsies. *Brain* 112:1261, 1989
- 95.** Marsden CD, Harding AE, Obeso JA, et al: Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome). *Arch Neurol* 47:1121, 1990 [PMID 2121121]
- 96.** Gershanik OS: Drug-induced movement disorders. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 6:369, 1993
- 97.** Fleischacker WW, Roth SD, Kane JM: The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 10:12, 1990
- 98.** Jeste D, Wyatt, RJ: Changing epidemiology of tardive dyskinesia.: an overview. *Am J Psychiatry* 138:297, 1981
- 99.** Kang UJ, Burke RE, Fahn S: Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord* 1:193, 1986

Figuras

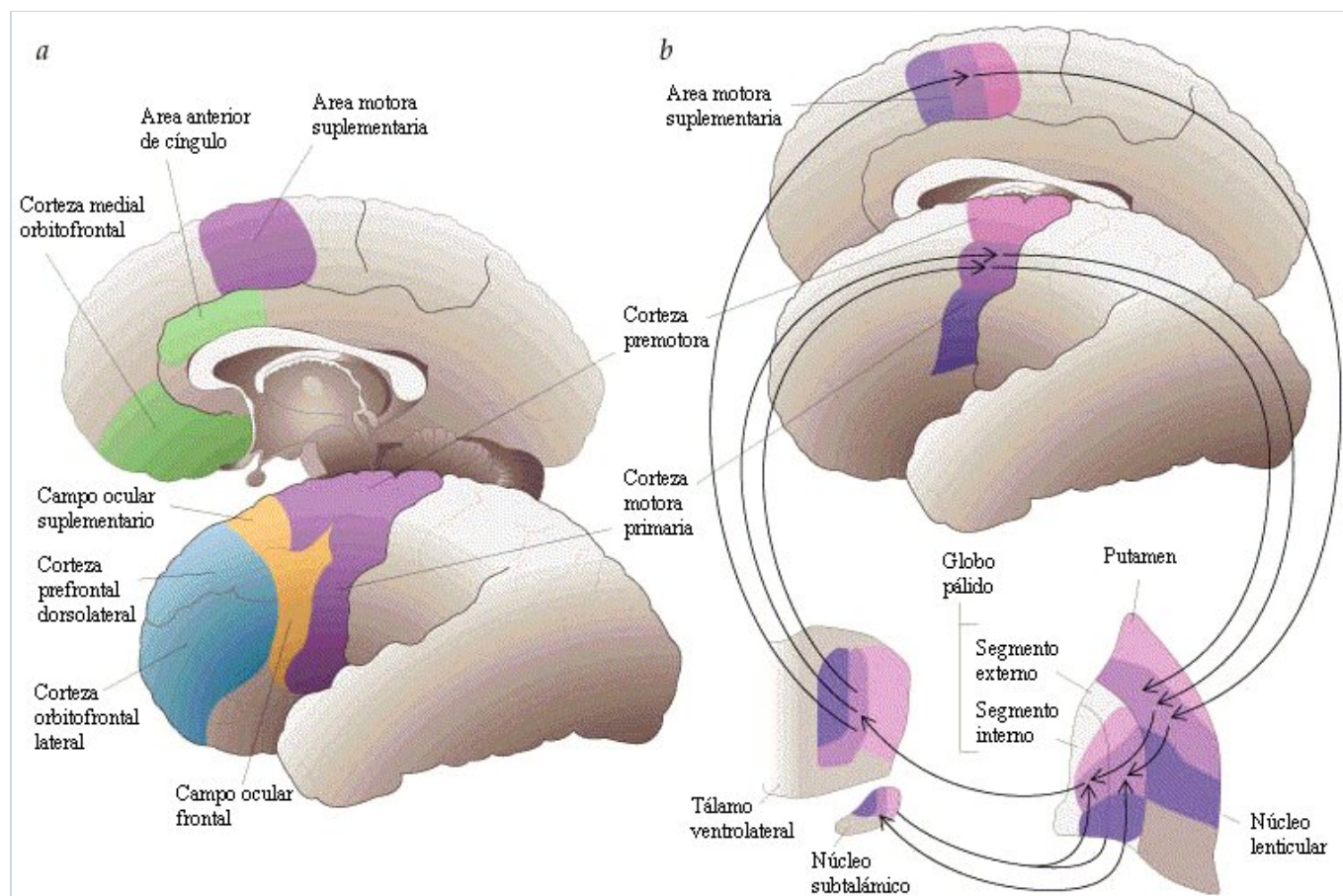


Figura 1 Anatomía funcional de los ganglios basales (a) Los ganglios basales deben considerarse como componentes de vías de reentrada corticosubcorticales mayores que también incluyen porciones del tálamo. Estas forman una familia de circuitos funcionalmente segregados que sirven y al final llegan a las cortezas esquetomotoras, oculomotoras, asociativas (cognitivas) y límbicas de los lóbulos frontales. (b) Los ganglios basales incluyen el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), el globo pálido, el núcleo subtalámico y las dos partes (parte compacta y parte reticular) de la sustancia negra. Estos componentes tienen una localización profunda en los hemisferios cerebrales y partes cercanas del diencefalo y mesencefalo. La figura ilustra un esquema simplificado del circuito motor. La organización segregada de los circuitos corticosubcorticales permite un procesamiento paralelo e independiente de diversos estímulos motores y no motores (v.gr., representación de la cara, brazo y pierna). Para cada circuito, la señal de salida (i.e., impulsos corticales) desde un área cortical específica pasa a través de una porción única del estriado (v.gr., putamen), los segmentos externo e interno del globo pálido, la parte reticular de la sustancia negra (no mostrada en la figura) el núcleo subtalámico, el tálamo ventrolateral, y regresa al área cortical frontal específica, en este caso relacionada con la función motora (i.e., corteza premotora, corteza motora primaria y corteza motora suplementaria). El circuito motor se origina de los campos sensorimotor precentral y poscentral, incluye porciones específicas de los ganglios basales y el tálamo motor y termina en el área motora precentral del lóbulo frontal. Por ejemplo, los movimientos voluntarios se inician normalmente en áreas corticales que proporcionan señales a los ganglios basales y al tálamo, que a su vez modifican estas áreas corticales a través de una proyección de retorno dentro del circuito motor.

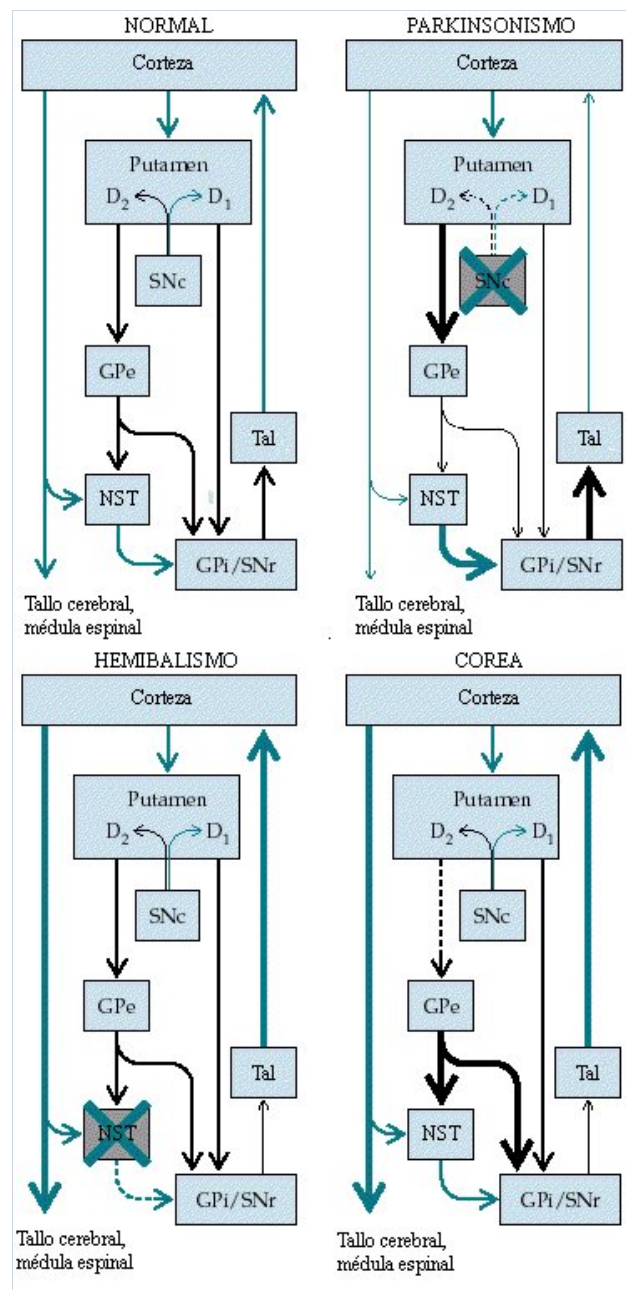


Figura 2 Flujo estriado y los trastornos del movimiento Esta figura muestra en forma más detallada el flujo estriado y su significado funcional en los trastornos del movimiento. El cuerpo estriado sirve como estación de servicio o de recepción de la porción de los ganglios basales del circuito, mientras que el segmento interno del globo pálido (GPi) y la sustancia negra reticular (SNr) sirven como estaciones de salida. El núcleo de salida de los ganglios basales está conectado al cuerpo estriado por una vía directa entre el cuerpo estriado y el GPi y la SNr y una proyección indirecta al GPi a través del segmento externo del globo pálido (GPe) y el núcleo subtalámico (NST). Además de la vía NTS-GPi excitatoria (glutaminérgica) (flechas azules), todas las proyecciones de las vías directas e indirectas son inhibitorias, o GABAérgicas (flechas negras). (Note que las vías de la corteza al putamen, del tálamo a la corteza y de la corteza al tallo cerebral son también excitatorias). Considerando la polaridad de estas conexiones y el hecho de que la salida GPi/SNr es tónicamente activa e inhibitoria sobre las neuronas talámicas, la activación de la vía directa por un estímulo cortical (o de dopamina) reducirá la actividad del núcleo GPi de salida y de la SNr y, por lo tanto,

desinhibirá (al retirar el estímulo inhibitorio) las neuronas de proyección talamocortical. Esto facilita a su vez el movimiento. Por el contrario, la activación de la vía indirecta, que tiene un efecto excitatorio neto sobre la actividad GPi/SNr, actuará para inhibir las neuronas talamocorticales o los movimientos que pueden causar conflictos con el deseado. La demasiada actividad de esta vía causa inhibición en general del movimiento y también parkinsonismo. La dopamina es liberada por las terminales de la proyección de la parte compacta de la sustancia negra (SNc) hacia el cuerpo estriado (putamen) y actúa para modular la actividad de estos circuitos. La dopamina influye en forma diferencial en el balance entre las dos vías al inhibir la transmisión en la vía indirecta a través de receptores de dopamina D₂ sobre las neuronas estriadas que se proyectan al GPe y al facilitar la transmisión en la vía directa a través de los receptores de dopamina D₁ en las neuronas estriadas que se proyectan al GPi. Por lo tanto, la liberación de dopamina en el cuerpo estriado reduce las señales de los ganglios basales hacia el tálamo (Tal), mientras que la pérdida de dopamina aumenta el estímulo. Las alteraciones en el balance apropiado entre los dos circuitos causa diversos síndromes clínicos. Por ejemplo, en el trastorno hipoquinético enfermedad de Parkinson, la deficiencia de dopamina aumenta la actividad de la vía indirecta y por lo tanto el estímulo excitatorio del NST al GPi/SNr. Esto estimula la señal inhibitoria del GPi y causa mayor inhibición de las neuronas talamocorticales, que hacen que las áreas de proyección cortical respondan menos a los estímulos que causan normalmente el inicio y ejecución del movimiento. Esto se ilustra en un menor grosor de las flechas excitatorias del tálamo a la corteza y de la corteza al tallo cerebral y a la médula espinal. En el trastorno hiperquinético hemibalismo, una lesión en el NST bloquea el estímulo excitatorio del NST al GPi. Esto ocasiona pérdida de la inhibición o estimulación de las neuronas talamocorticales, causando que las áreas de proyección cortical respondan en forma exagerada a los estímulos que participan en el inicio y ejecución del movimiento (ilustrado por las flechas excitatorias gruesas del tálamo a la corteza y de la corteza al tallo cerebral y a la médula espinal). En el caso de la corea, la pérdida temprana y selectiva de las neuronas estriadas que se proyectan al GPe a través de la vía indirecta (v.gr., enfermedad de Huntington o toxicidad inducida por neurolepticos en la discinesia tardía) causa inhibición del GPe y, por ello, inhibición excesiva del flujo estriado (GPi/SNr). Esto provoca pérdida de la inhibición de la vía talamocortical excitatoria y en consecuencia los movimientos múltiples y mal sincronizados de la corea.

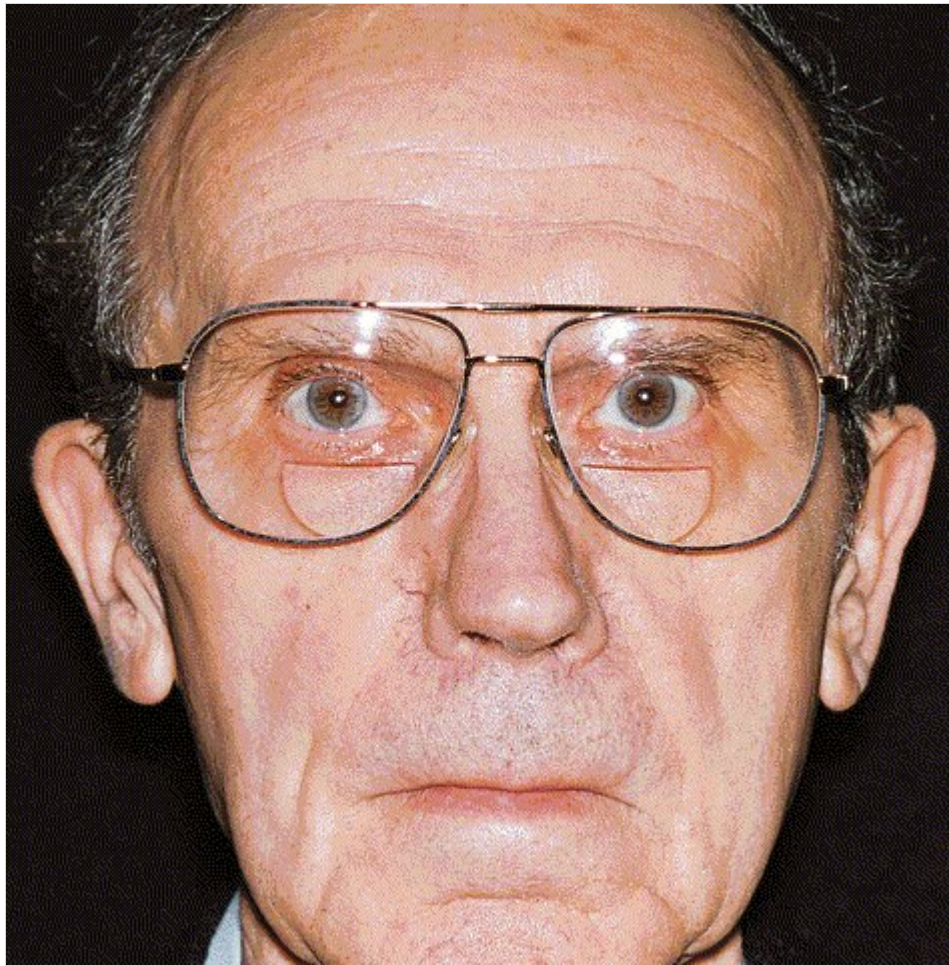


Figura 3 Cara de un paciente con Parkinson. Nótese la falta de expresividad y mala definición del pliegue nasolabial. También es frecuente la seborrea descamativa.

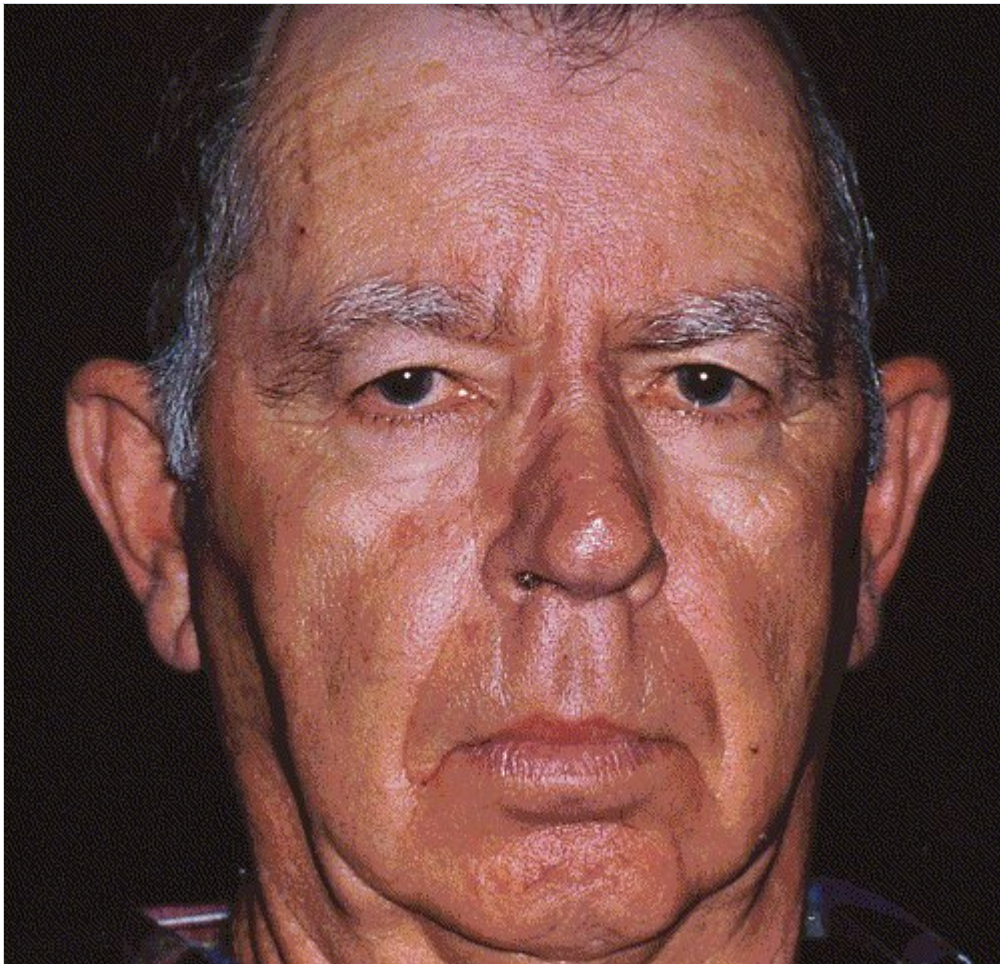


Figura 4 Expresión de un paciente con parálisis supranuclear progresiva. Note la intensa expresión leonina y los pliegues faciales profundos, a diferencia de la expresión pasiva de la enfermedad de Parkinson. Los pacientes con parálisis supranuclear progresiva típicamente tienen una expresión de sorpresa o escudriño.

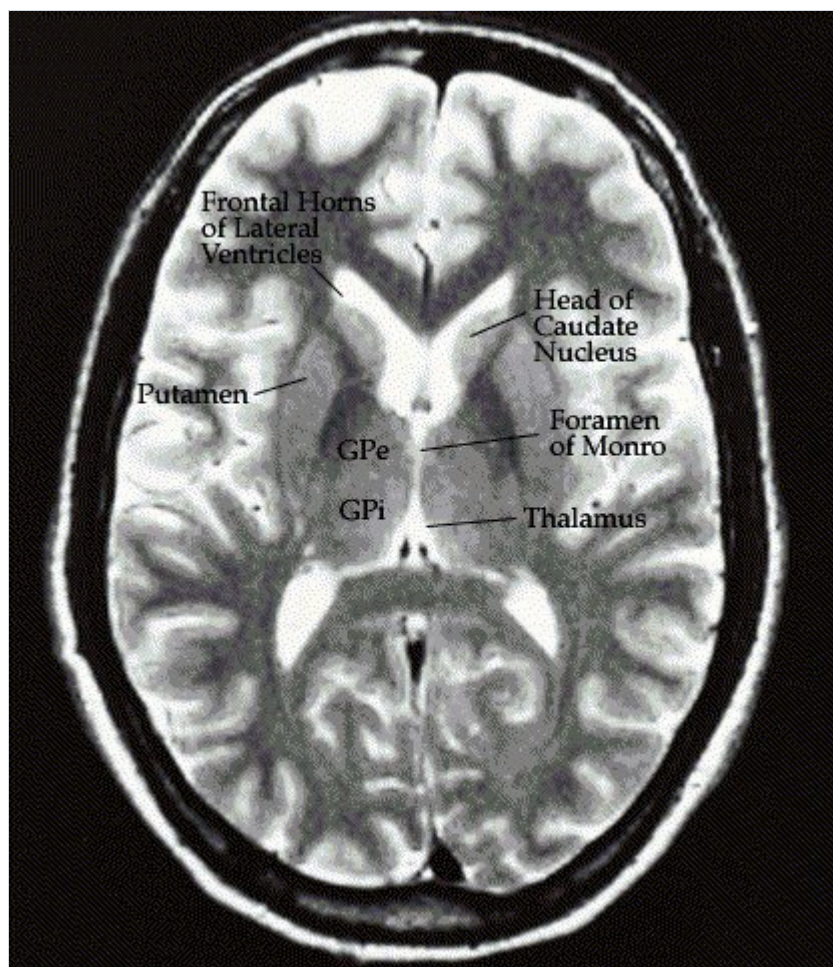


Figura 5a IRM en los trastornos de movimiento (a) Imagen de resonancia magnética de una persona normal a nivel del agujero de Monro. Note la cabeza del núcleo caudado que se indenta en las astas anteriores de los ventrículos laterales, el putamen, y el globo pálido normalmente más hipolúcido justo medial y caudal al putamen. El tálamo es la estructura paramedial que se extiende del agujero de Monro a la comisura posterior. la IRM del paciente con enfermedad de Parkinson temprana también es típicamente normal. (b) Una imagen en T 2 de un paciente con atrofia sistémica múltiple muestra pérdida severa de volumen (ventrículos dilatados) e hipolucencia en el putamen, lo que sugiere degeneración nigroestriada. También es típica la falta de homogeneidad de la sustancia blanca. (c) Imagen en T 1 de un paciente con parkinsonismo vascular, diabetes e hipertensión. Note la profusión de hiperintensidades en el centro semioval y la región periventricular, que sugiere microangiopatía difusa sobrepuesta en un evento cerebrovascular grande y clínicamente aparente que afecta la región laterofrontal posterior izquierda. (d) Imagen en T 2 de un paciente con enfermedad de Wilson. Note la pérdida de volumen (ventrículos dilatados) y la hiperintensidad del putamen, pocos trastornos de los ganglios basales dan una imagen hiperintensa en esta secuencia.

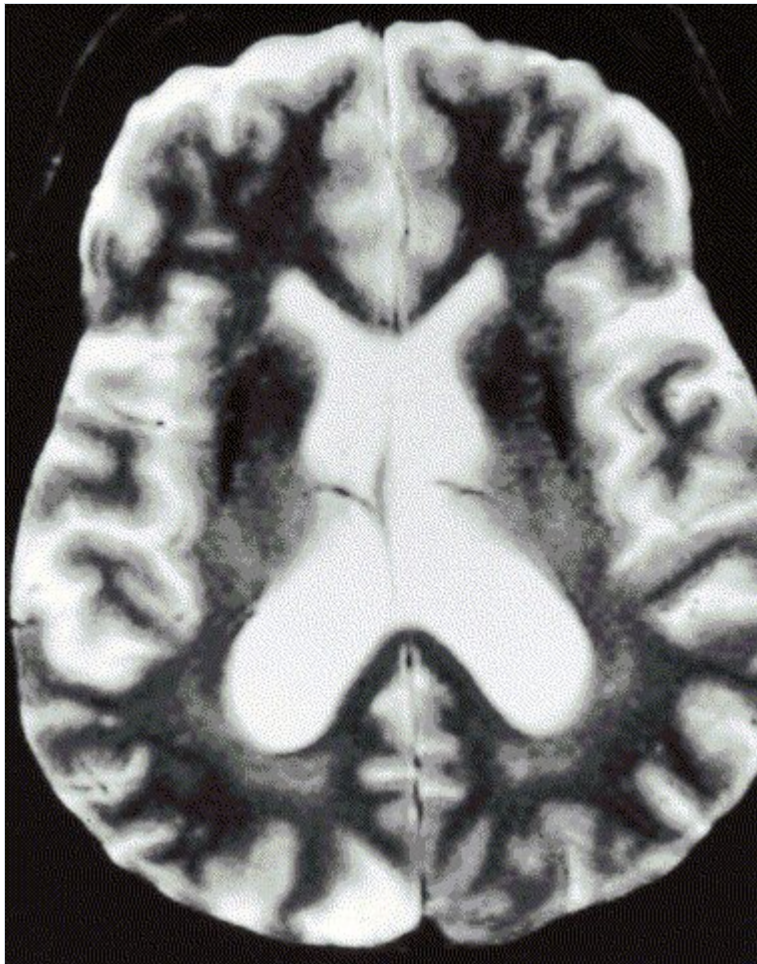


Figura 5b IRM en los trastornos de movimiento (a) Imagen de resonancia magnética de una persona normal a nivel del agujero de Monro. Note la cabeza del núcleo caudado que se indenta en las astas anteriores de los ventrículos laterales, el putamen, y el globo pálido normalmente más hipolúcido justo medial y caudal al putamen. El tálamo es la estructura paramedial que se extiende del agujero de Monro a la comisura posterior. la IRM del paciente con enfermedad de Parkinson temprana también es típicamente normal. (b) Una imagen en T 2 de un paciente con atrofia sistémica múltiple muestra pérdida severa de volumen (ventrículos dilatados) e hipolucencia en el putamen, lo que sugiere degeneración nigroestriada. También es típica la falta de homogeneidad de la sustancia blanca. (c) Imagen en T 1 de un paciente con parkinsonismo vascular, diabetes e hipertensión. Note la profusión de hiperintensidades en el centro semioval y la región periventricular, que sugiere microangiopatía difusa sobrepuesta en un evento cerebrovascular grande y clínicamente aparente que afecta la región laterofrontal posterior izquierda. (d) Imagen en T 2 de un paciente con enfermedad de Wilson. Note la pérdida de volumen (ventrículos dilatados) y la hiperintensidad del putamen, pocos trastornos de los ganglios basales dan una imagen hiperintensa en esta secuencia.



Figura 5c IRM en los trastornos de movimiento (a) Imagen de resonancia magnética de una persona normal a nivel del agujero de Monro. Note la cabeza del núcleo caudado que se indenta en las astas anteriores de los ventrículos laterales, el putamen, y el globo pálido normalmente más hipolúcido justo medial y caudal al putamen. El tálamo es la estructura paramedial que se extiende del agujero de Monro a la comisura posterior. la IRM del paciente con enfermedad de Parkinson temprana también es típicamente normal. (b) Una imagen en T 2 de un paciente con atrofia sistémica múltiple muestra pérdida severa de volumen (ventrículos dilatados) e hipolucencia en el putamen, lo que sugiere degeneración nigroestriada. También es típica la falta de homogeneidad de la sustancia blanca. (c) Imagen en T 1 de un paciente con parkinsonismo vascular, diabetes e hipertensión. Note la profusión de hiperintensidades en el centro semioval y la región periventricular, que sugiere microangiopatía difusa sobrepuesta en un evento cerebrovascular grande y clínicamente aparente que afecta la región laterofrontal posterior izquierda. (d) Imagen en T 2 de un paciente con enfermedad de Wilson. Note la pérdida de volumen (ventrículos dilatados) y la hiperintensidad del putamen, pocos trastornos de los ganglios basales dan una imagen hiperintensa en esta secuencia.

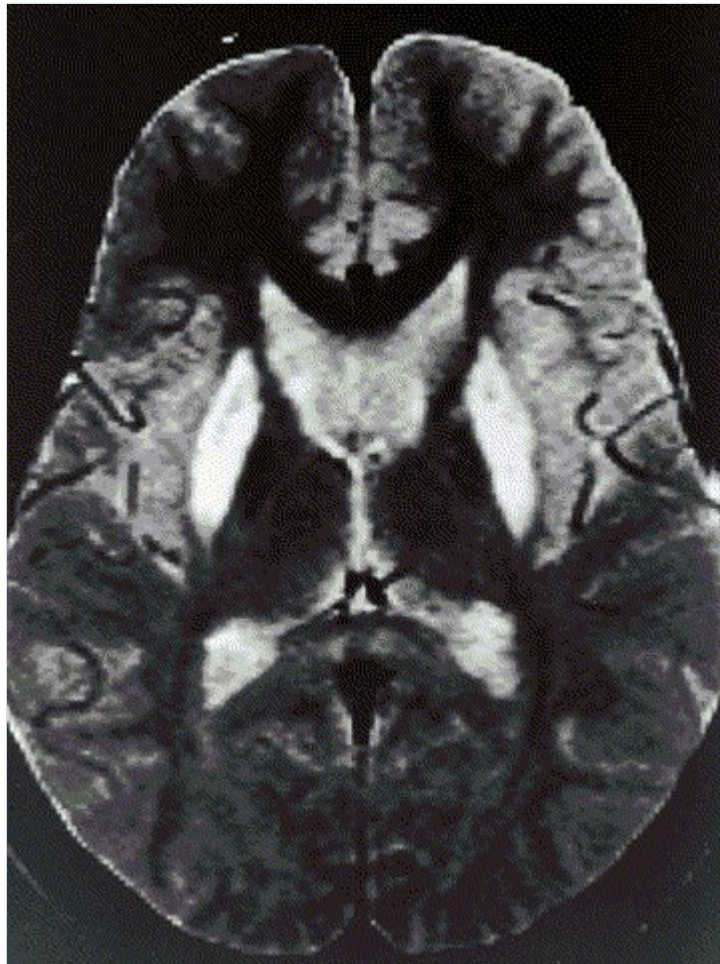


Figura 5d IRM en los trastornos de movimiento (a) Imagen de resonancia magnética de una persona normal a nivel del agujero de Monro. Note la cabeza del núcleo caudado que se indenta en las astas anteriores de los ventrículos laterales, el putamen, y el globo pálido normalmente más hipolúcido justo medial y caudal al putamen. El tálamo es la estructura paramedial que se extiende del agujero de Monro a la comisura posterior. la IRM del paciente con enfermedad de Parkinson temprana también es típicamente normal. (b) Una imagen en T 2 de un paciente con atrofia sistémica múltiple muestra pérdida severa de volumen (ventrículos dilatados) e hipolucencia en el putamen, lo que sugiere degeneración nigroestriada. También es típica la falta de homogeneidad de la sustancia blanca. (c) Imagen en T 1 de un paciente con parkinsonismo vascular, diabetes e hipertensión. Note la profusión de hiperintensidades en el centro semioval y la región periventricular, que sugiere microangiopatía difusa sobrepuesta en un evento cerebrovascular grande y clínicamente aparente que afecta la región laterofrontal posterior izquierda. (d) Imagen en T 2 de un paciente con enfermedad de Wilson. Note la pérdida de volumen (ventrículos dilatados) y la hiperintensidad del putamen, pocos trastornos de los ganglios basales dan una imagen hiperintensa en esta secuencia.

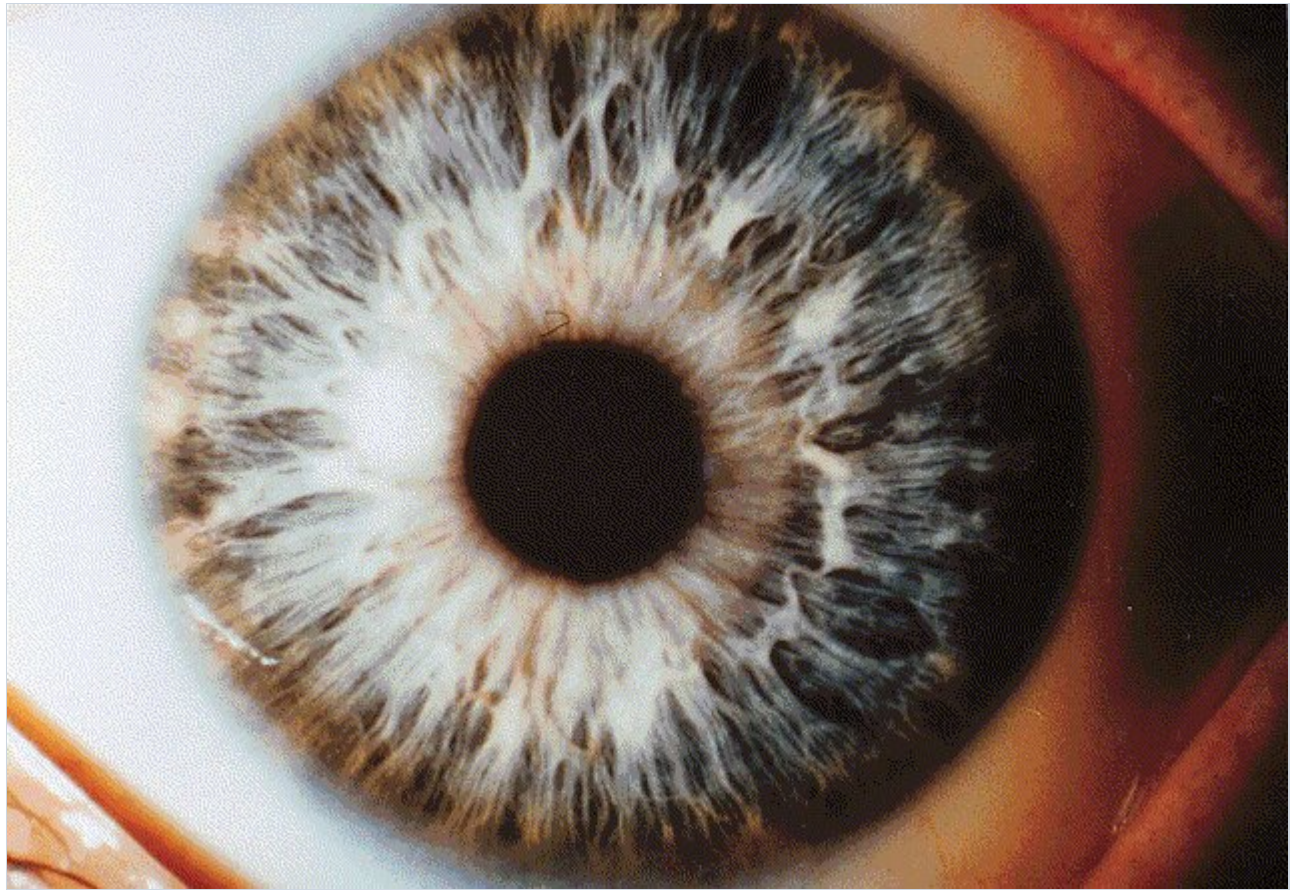


Figura 6 Anillos de Kayser-Fleischer Observe los anillos de Kayser-Fleischer en un niño pequeño con enfermedad de Wilson.

XVI INFECCIONES VIRALES AGUDAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. DONALD H. GILDEN

Etiología

Las infecciones virales del sistema nervioso central producen meningitis aséptica, encefalitis y en ocasiones vasculopatía. Aunque casi todos los virus analizados en este capítulo son capaces de producir meningitis y encefalitis, casi siempre predomina una forma de estas enfermedades. Los virus que con más frecuencia causan meningitis aséptica aguda son los enterovirus (coxsackievirus, ecovirus y poliovirus no paralíticos) y los virus de influenza y parainfluenza (en especial el de la parotiditis). El virus herpes simple tipo 2 (VHS-2) y en ocasiones el VHS-1 causan meningitis recurrente. Los virus que principalmente producen encefalitis aguda son los herpesvirus (VHS-1, virus varicela zoster [VVZ] y virus de Epstein-Barr [VEB]), los togavirus (virus de encefalitis de San Luis, virus de encefalitis de California, virus de encefalitis equina y virus de la fiebre por garrapata del Colorado), los arenavirus (virus de la coriomeningitis linfocítica [CML]) y los adenovirus.

El tiempo del año en el que se manifiesta la infección puede ser una clave para que el clínico identifique el virus causal [ver *tabla 1*]. Por ejemplo, las infecciones por enterovirus ocurren en el verano y provocan la mayoría de los casos de meningitis aséptica. La parotiditis y otras infecciones por virus de parainfluenza e influenza se presentan sobre todo en el invierno, aunque pueden ocurrir durante todo el año. La infección por togavirus es más común a finales del verano y el otoño (la estación de los mosquitos y garrapatas), la CML ocurre a principios del invierno (cuando los ratones entran a los hogares) y la varicela se presenta principalmente durante primavera. Todas las infecciones por VHS ocurren en cualquier época del año.

Tabla 1 Características clínicas importantes de las principales infecciones virales del sistema nervioso central

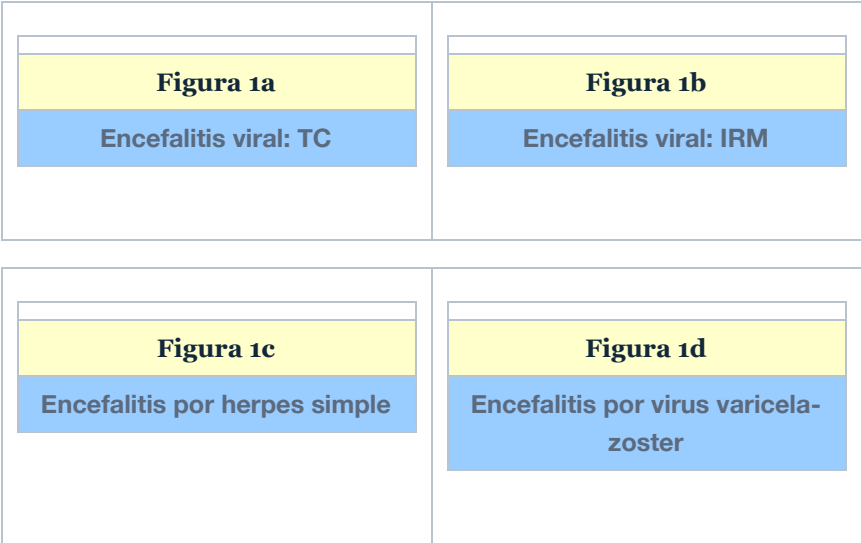
<i>Virus</i>	<i>Estaciones</i>	<i>Presentación aguda principal</i>	<i>Imagen cerebral</i>
Virus herpes simple tipo 1	Todas	Encefalitis	Lóbulo temporal medial
Virus varicela-zoster	Todas*	Herpes zoster localizado, neuralgia posherpética, encefalitis con déficit focal	Infartos pálidos y hemorrágicos multifocales
Enterovirus	Verano	Meningitis aséptica	Normal, posible borramiento
Virus de inmunodeficiencia humana	Todas	Meningitis aséptica, encefalitis subaguda	Atrofia, atenuación difusa de la sustancia blanca
Encefalitis por artrópodos	Verano y otoño	Encefalitis	Normal, posible borramiento

* Aunque la varicela ocurre principalmente en la primavera, el herpes zoster se desarrolla en cualquier época del año.

Manifestaciones clínicas de la meningitis y la encefalitis viral aséptica

La meningitis aséptica se asocia con cefalea, fiebre y rigidez de cuello. Puede ocurrir irritabilidad y alteración del estado de conciencia, aunque estos síntomas son más comunes en la encefalitis. Los pacientes pueden sufrir ardor faríngeo, fotofobia, molestia abdominal, parestesias focales, diplopia, náusea y vómito. La infección por enterovirus (ecovirus y coxsackievirus) produce una erupción maculopapular eritematosa, la erupción vesicular sugiere coxsackievirus o herpesvirus. Al estirar las raíces nerviosas irritadas puede producirse dolor. Por ejemplo, en el paciente en decúbito, el signo de Kernig consiste en dolor producido por el intento de extender la pierna después de flexionar el muslo. El signo de Brudzinski consiste en la flexión de los muslos cuando la cabeza se flexiona en forma pasiva hacia el tórax. Sin embargo, estos signos de irrigación meníngea parecen ser más frecuentes en la meningitis no viral y bacteriana.

Los síntomas clínicos y signos de la encefalitis viral incluyen insomnio, letargo, cambios del estado mental, crisis convulsivas, afasia y hemiplegia. Son más comunes las alteraciones focales en la encefalitis por VHS y VVZ, y menos comunes en la causada por citomegalovirus (CMV) o VEB. La imagen cerebral suele ser normal, pero puede revelar borramiento [ver figura 1a] y aumento del contenido de agua, que indica edema cerebral [ver figura 1b].



Diagnóstico de meningitis y encefalitis viral

Los síntomas y signos clínicos solos por lo general no permiten establecer el diagnóstico específico de meningitis o encefalitis viral, y las causas de meningitis y encefalitis no viral pueden confundirse clínicamente con infecciones virales¹ [ver tabla 2]. El examen cuidadoso del líquido cefalorraquídeo es la clave para el diagnóstico de la meningitis o encefalitis viral. Característicamente, el LCR es claro, con pleocitosis mononuclear y contenido normal de glucosa. Al inicio el LCR puede contener leucocitos polimorfonucleares. La cuenta de células del LCR suele ser menor de 100/mm³; sin embargo, puede ser mayor con las infecciones enterovirales y el LCR puede contener miles de células mononucleares en las infecciones por parotiditis y CML. La concentración de proteínas en el LCR suele ser normal o discretamente elevada. No se encuentran bacterias en la tinción de Gram y los cultivos de LCR son estériles. Se presenta reducción leve en el contenido de glucosa del LCR en alrededor de la tercera parte de los pacientes con meningitis causada por parotiditis o virus de la CML. Esta reducción en la glucosa del LCR es menos frecuente en infecciones por enterovirus. En casos raros, el contenido de glucosa del LCR está disminuido en la meningitis aséptica causada por VHS o VVZ.

Tabla 2 Causas no virales de meningitis y encefalitis

- Síndrome de Behcet
- Infección por *Brucella*
- Criptococosis
- Cisticercosis
- Hongos
- Angeítis granulomatosa
- Histoplasmosis
- Leptospirosis (enfermedad de Weil)
- Enfermedad de Lyme
- Meningitis de Mollaret*
- Infección por *Mycoplasma*
- Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas
- Sarcoidosis
- Sífilis
- Lupus eritematoso generalizado
- Toxoplasmosis
- Tuberculosis
- Uveomeningoencefalitis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)⁺
- Enfermedad de Whipple
- Sulfonamidas y antiinflamatorios no esteroideos⁺⁺

* Muchos casos son infecciones por herpesvirus cuando se estudian por reacción en cadena de la polimerasa

⁺ Puede ser viral si no es autoinmune

⁺⁺ Estos agentes simulan a la meningitis granulomatosa.

Lo más importante es que en algunas formas de meningitis no viral ocurre pleocitosis mononuclear con hipoglucorraquia (contenido bajo de glucosa en el LCR), y en esos casos se requiere tratamiento inmediato. Estas formas no virales incluyen a la meningitis tuberculosa (TB) o micótica, la meningitis carcinomatosa o linfomatosa, y alrededor del 30 por ciento de los casos de meningitis sarcoide. Además, la meningitis viral aséptica puede ser muy semejante a la meningitis granulomatosa (TB, micótica, sarcoide y toxoplásmica), la infección por leptospiras (enfermedad de Lyme), la infección por *Brucella*, la neumonía por *Mycoplasma*, la toxicidad por sulfonamidas o antiinflamatorios no esteroideos y diversas vasculitis.

Los métodos de laboratorio empleados para identificar el agente causal de la meningitis y encefalitis viral incluyen detección de ARN o ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa en el LCR, cultivo del virus en el LCR, detección de antígenos o anticuerpos en el mismo, pruebas serológicas (v.gr., inmunoensayo enzimático y ensayo de Western blot) y biopsia cerebral¹ [ver tabla 3].

Tabla 3 Diagnóstico viral del síndrome de meningitis aséptica y encefalitis			
Virus	Cultivo tisular	Detección de antígeno/anticuerpo en LCR*	RCP
Adenovirus	x		
Citomegalovirus	x	x	x ^{60, 61}
Enterovirus	x	x	x ⁵
Virus Epstein-Barr		x	x ⁴³
Virus herpes simple tipo 1	x	x	x ^{20, 21}
Virus herpes simple tipo 2	x	x	x ¹³⁻¹⁵
Virus de inmunodeficiencia humana		x	
Influenza		x	
Sarampión		x	
Parotiditis		x	
Poliovirus	x	x	
Virus varicela zoster	x	x	x ⁶²

* Los resultados no suelen estar disponibles durante la enfermedad aguda.

Tratamiento inespecífico de las infecciones virales del SNC

Está indicado el reposo en cama en los pacientes con infecciones virales del SNC. Si un paciente ha viajado en forma reciente a un área endémica para agentes muy contagiosos

que se diseminan por contacto directo (v.gr., virus del Ebola), deben seguirse procedimientos de aislamiento hasta que se establezca la causa de la enfermedad. La mayoría de los otros agentes que causan meningitis y encefalitis viral no constituyen un peligro especial para el personal médico (siempre y cuando se sigan las precauciones antivirales para productos sanguíneos) o para otros. La vía respiratoria del paciente puede protegerse por medio de succión repetida y, en caso necesario, por intubación endotraqueal o traqueostomía. El apoyo nutricional es importante, pero solo los pacientes concientes con función intacta del tallo cerebral deben recibir alimentación por vía oral. Todos los demás deben ser alimentados por técnicas parenterales o nasogástricas. Debe vigilarse la posibilidad de infecciones secundarias, en especial de las vías urinarias y pulmones. Los ejercicios con rango de movimiento pasivo y el uso de férulas minimizará las contracturas. Los cambios de posición frecuentes disminuyen el riesgo de escaras de decúbito. Los pacientes con encefalitis pueden desarrollar el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y pueden sufrir intoxicación por agua, con profundización del estado de coma y en ocasiones crisis convulsivas. Se vigilarán con frecuencia los electrolitos séricos y urinarios y la diuresis. La encefalitis se trata restringiendo la ingesta de líquidos y, en casos raros, con solución salina hipertónica. La cefalea es un problema frecuente y puede tratarse con acetaminofén, ibuprofén y codeína; en ocasiones se usa meperidina (50 mg cada cuatro a cinco horas). La mayoría de los virus son termolábiles y la elevación moderada de la temperatura puede servir como mecanismo de defensa natural, pero si es necesario la fiebre puede tratarse con acetaminofén. Algunos de los virus que causan meningitis aséptica, encefalitis o ambos pueden requerir también esquemas de tratamiento específico.

Virus que causan meningitis o encefalitis

ENTEROVIRUS

Los enterovirus son la causa más común de meningitis viral aséptica. La mayoría, aunque no todos, los casos de infección por enterovirus ocurren en niños. Las epidemias son comunes. La familia de los Picornaviridae incluye casi 70 serotipos diferentes. Las personas adquieren los enterovirus principalmente por vía fecal-oral y en ocasiones por vía respiratoria. La fiebre suele ser bifásica. La primera fase se asocia con síntomas constitucionales y gastroenterológicos. Después de la resolución de estos síntomas la fiebre puede reaparecer con otros signos y síntomas de irritación meníngea.² Casi todos los pacientes con meningitis por enterovirus son inmunocompetentes. Sin embargo, las personas agamaglobulinémicas infectadas por enterovirus pueden desarrollar meningitis o meningoencefalitis crónica que dura años, con evolución casi siempre fatal.³ El LCR contiene entre 50 y 1,000 células, que son principalmente mononucleares. Es frecuente la elevación de proteínas en el LCR. El contenido de glucosa en el LCR suele ser normal, aunque se ha reportado hipoglucorraquia.⁴ El momento óptimo para el cultivo del virus

del LCR es de ocho a 18 días después de la infección, y es posible amplificar por RCP regiones conservadas de los enterovirus.⁵ Los anticuerpos contra enterovirus aparecen en el LCR al final de la segunda semana y persisten por más de un mes.

En casos raros los enterovirus causan encefalitis focal. Además, las infecciones por enterovirus se han asociado con ataxia, opsoclonus y mioclonus,⁶ y parkinsonismo. Las infecciones por enterovirus pueden causar mielitis y, en ocasiones, neuropatía (v.gr., parálisis de los nervios craneales). La meningoencefalitis crónica progresiva por ecovirus y coxsackievirus en personas con hipogamaglobulinemia y agamaglobulinemia se ha tratado con éxito con inmunoglobulinas.⁷

POLIOVIRUS

Aunque la inmunización casi ha erradicado a la encefalomiелitis causada por poliovirus tipo 1, un caso de encefalomiелitis con discinesias oral-facial y cuadriplegia se atribuyó a poliovirus tipo 3 con base en cultivos positivos en heces y títulos altos de anticuerpos neutralizantes en suero.⁸

PAROTIDITIS

El uso diseminado de vacunas atenuadas para evitar las infecciones en la niñez que incluyen virus atenuados de la parotiditis ha disminuido en forma dramática la incidencia de parotiditis y meningitis por este virus.⁹ Brotes recientes de meningitis por parotiditis se han atribuido al uso de cepas virales atenuadas en forma incompleta.⁹

El virus de la parotiditis es un paramixovirus que se transmite por gotas de secreción respiratoria. Después de la infección inicial de la mucosa la viremia puede causar infección en muchos órganos, incluyendo el corazón y en particular las glándulas. La asociación de meningitis aséptica con parotiditis, pancreatitis (dolor abdominal y aumento en la concentración sérica de amilasa), u ooforitis (dolor abdominal y ovárico al examen pélvico), es un indicio de que el virus de la parotiditis es el agente causal. Un estudio reveló que hasta el 23 por ciento de los pacientes con parotiditis pueden desarrollar meningitis aséptica, mientras que ocurre encefalitis en solo uno de cada 6,000 casos.¹⁰ La meningitis por virus de la parotiditis puede asociarse con meses de pleocitosis persistente¹¹ y contenido bajo de glucosa en LCR o encefalomiелitis crónica.¹² Debido a que el virus de la parotiditis se replica en las células endoteliales, la meningitis aséptica puede ser seguida de estenosis acueductal e hidrocefalia meses a años después de un caso por lo demás benigno de meningitis aséptica. La meningoencefalitis por virus de la parotiditis rara vez es fatal.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 2

Meningitis aséptica por VHS-2

La meningitis aséptica por VHS-2 es la principal complicación neurológica causada por este virus, que causa el herpes genital. En los Estados Unidos el VHS-2 constituye la tercera causa más común de meningitis aséptica, siendo responsable de aproximadamente el cinco por ciento de todos los casos. A diferencia de las meningitis viral con predominio estacional, la meningitis por VHS-2 ocurre en cualquier momento del año. Los síntomas y signos típicos son cefalea, fiebre, rigidez de cuello y un LCR con pleocitosis linfocítica importante. La meningitis puede ser precedida por dolor genital o pélvico, y el clínico astuto que sospeche meningitis por VHS-2 debe interrogar síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica o dolor peneano o escrotal. El estudio en casos en que se sospecha este padecimiento debe incluir la búsqueda cuidadosa de lesiones vesiculares en los genitales externos y un examen pélvico en busca de lesiones en la vagina o cérvix. La RCP ha relevado que el principal agente causal de la meningitis linfocítica benigna recurrente es el VHS-2.¹³⁻¹⁵ En ocasiones el VHS-1 es el culpable, como lo ha demostrado la detección de ADN del VHS-1 por RCP en el LCR de pacientes con meningitis linfocítica recurrente.¹⁶ La meningitis por VHS-2 es autolimitada y no requiere tratamiento con aciclovir.

Encefalitis por VHS-2

La encefalitis por VHS-2 es una enfermedad rara que ocurre principalmente en recién nacidos y, en casos raros, en adultos inmunosuprimidos. En ambas poblaciones la infección por VHS-2 es difusa, a diferencia de las lesiones focales en la región temporal medial y orbitaria frontal que se observan en los casos de infección por VHS-1. Sin embargo, las crisis convulsivas, al alteración del estado de conciencia y las deficiencias neurológicas (datos comunes en la encefalitis por VHS-1), también caracterizan a la encefalitis por VHS-2. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) predispone a la persona a sufrir encefalitis por VHS-2, que es frecuente en asociación con infección del SNC por otros agentes oportunistas como el CMV.¹⁷ La encefalitis por VHS-2 se trata con 15 a 30 mg/kg/día de aciclovir. Después de 10 a 14 días de tratamiento con aciclovir por vía intravenosa, los pacientes con SIDA y encefalitis por este virus pueden requerir aciclovir por vía oral o famciclovir como mantenimiento indefinido para evitar una reactivación posterior.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1

Encefalitis por VHS-1

A diferencia de la mayoría de las encefalitis virales, la causada por el VHS-1 es focal. La

replicación del VHS en el lóbulo temporal medial y la superficie orbitaria del lóbulo frontal, con inflamación asociada, produce el cuadro clínico característico.¹⁸ Son típicos la fiebre, la cefalea, el letargo, la irritabilidad y la confusión. Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes presenta crisis convulsivas (motoras, parciales complejas, focales e incluso ataques de ausencia). Si se afecta el lóbulo temporal dominante se desarrollan afasia y deficiencias motoras o sensoriales focales. La necrosis hemorrágica progresiva y edema del lóbulo temporal puede causar herniación uncal, cuyas principales características son taquicardia, hiperventilación, postura en flexión (y después en extensión), y dilatación de pupilas (por lo general del lado del lóbulo herniado).

Debido a que el VHS puede permanecer latente y reactivarse en forma periódica para producir el herpes labial recurrente, existe el concepto equivocado de que la encefalitis por VHS suele ser prolongada o crónica. Aunque las personas que sobreviven a la encefalitis por VHS pueden tener un trastorno convulsivo permanente, cambios mentales, afasia o deficiencias motoras, el inicio de la enfermedad neurológica suele ser, como en otras encefalitis virales, agudo o subagudo, y la instalación pronta del tratamiento es crucial para lograr una evolución favorable. Antes de que se dispusiera de aciclovir para el tratamiento, alrededor de dos terceras partes de los pacientes con encefalitis por VHS fallecían.

El LCR suele ser anormal en los pacientes con encefalitis por VHS. La presión del mismo suele estar elevada y puede ser muy alta si existe edema cerebral y herniación inminente del lóbulo temporal.

Los clínicos suelen realizar el examen del LCR en los primeros días de la enfermedad, antes de que exista edema cerebral importante, para disminuir el riesgo de herniación después de la punción lumbar. El electroencefalograma y los estudios de imagen pueden demostrar datos muy sugestivos de encefalitis por VHS, obviando con frecuencia las punciones lumbares posteriores. Se observa pleocitosis en el LCR en más del 90 por ciento de los pacientes, aunque su ausencia en la evaluación inicial no descarta la encefalitis por VHS.¹⁸ La cuenta de células en el LCR varía de 4 a 755/mm³, y pueden existir más de 200 células/mm³ semanas después del inicio de la enfermedad. Predominan las células mononucleares. Aunque es poco común en otras encefalitis virales, en la encefalitis por VHS pueden existir eritrocitos en el LCR, el cual puede ser xantocrómico. Esto parece reflejar la naturaleza hemorrágica de las lesiones cerebrales. En lugar de atribuir la presencia de eritrocitos en el LCR a una punción traumática, el clínico astuto debe emplear este dato para apoyar el diagnóstico presuntivo de encefalitis por VHS.

La mayoría de los casos de encefalitis por VHS muestran aumento en la concentración de proteínas y en el índice de IgG en el LCR. En casos raros ocurre hipoglucorraquia. Pueden encontrarse niveles aumentados de anticuerpos contra el VHS, que sugieren infección

reciente, tanto en suero como en LCR.¹⁹ El incremento en la relación de anticuerpos anti-VHS en LCR y suero puede ayudar al diagnóstico de encefalitis por este virus. Por desgracia, este aumento en los títulos de anticuerpos no suele detectarse sino dos semanas o más después del inicio de la enfermedad, por lo que su valor práctico es más retrospectivo que para identificar la encefalitis aguda. Aunque puede aislarse VHS de biopsias cerebrales o material de autopsia, el aislamiento del virus del LCR durante la enfermedad aguda es excepcional. La detección de ADN de VHS-1 por RCP en el LCR es tanto sensible como específica y se ha convertido en el estándar de oro en casos en que se sospecha encefalitis por VHS.^{20,21}

Electroencefalografía En etapas tempranas de la enfermedad ocurre desorden en la actividad de fondo, con enlentecimiento generalizado o focal, principalmente en la región temporal.²² En cuestión de días se desarrollan complejos estereotipados de espigas y ondas lentas, periódicas y diseminadas, por lo general en intervalos regulares de dos a tres segundos.²³ Aparecen complejos periódicos bilaterales cuando se afectan ambos lados del cerebro. Aunque estas alteraciones pueden encontrarse en otros trastornos del SNC (v.gr., tumores, abscesos, sífilis, infartos), su presencia aunada al cuadro clínico de fiebre y enfermedad neurológica rápidamente progresiva es una evidencia de gran valor para el diagnóstico presuntivo de encefalitis por VHS.

Estudios de imagen La tomografía computada muestra lesiones hipodensas que afectan las regiones temporales mediales.²⁴ Una clave diagnóstica importante es la transición aguda de una lesión temporal hipodensa a los ganglios basales laterales.²⁵ Puede ocurrir edema y efecto de masa en el 80 por ciento de los casos, y aparece reforzamiento con el medio de contraste en más del 50 por ciento de los casos.²⁶

Las imágenes de resonancia magnética revelan una reducción en la señal en T₁ y aumento de la misma en T₂ [*ver figura 1c*], y la alteración en la señal incluye un área más extensa del cerebro de lo que demuestra la TC. A diferencia de la TC, la IRM de los lóbulos temporales no sufre efecto de artefacto por los huesos petroso y esfenoidal, que suelen oscurecer la fosa temporal.²⁷ Una comparación de TC e IRM en cuatro casos de encefalitis por VHS mostró que la inflamación del lóbulo temporal fue obvia en la IRM días antes de que pudieran percibirse cambios en la TC.²⁸

Otras infecciones virales y bacterianas, abscesos cerebrales, tumores y eventos cerebrovasculares pueden simular las características clínicas de la encefalitis por VHS. La presencia de un área focal de menor densidad y mayor vascularidad que se extiende a las áreas subcorticales es compatible con cerebritis que presagia la formación de un absceso franco y ayuda a distinguir entre un absceso en evolución y la encefalitis por VHS. La lesión con reforzamiento en anillo característica del absceso cerebral o el tumor no se

observa en los primeros días de la encefalitis por VHS. Los gliomas e infartos no suelen asociarse con fiebre y la imagen cerebral revela que no están limitados al lóbulo temporal medial.

Tratamiento Los pacientes con encefalitis por VHS deben tratarse con aciclovir por vía intravenosa, 15 a 30 mg/kg/día en tres dosis divididas por lo menos durante 10 días. La institución temprana del aciclovir ha disminuido la mortalidad, que variaba de 60 a 70 por ciento, a un poco menos del 30 por ciento.²⁹ Por lo general, el tratamiento temprano (antes de que se desarrolle estado de coma) se asocia con una evolución más favorable. El aciclovir parece ser seguro, solo se han reportado alteraciones hematológicas, hepáticas y de función renal leves, aunque si se han demostrado recaídas después del tratamiento.³⁰

El edema cerebral puede ser la causa más frecuente de muerte en la encefalitis por HVS. El tratamiento incluye la reducción de la ingesta total de líquidos a entre la mitad y dos terceras partes de los requeridos para mantenimiento y elevar la cabeza del paciente a 30°. El edema se trata por medio de intubación e hiperventilación para reducir la presión parcial de bióxido de carbono a 25 mmol/L. Esto reduce la presión intracraneal (PIC) aumentada al constreñir la vasculatura intracraneal. Después de 24 horas la hiperventilación es menos eficaz. Los esteroides y los agentes osmóticos también son útiles para controlar el edema cerebral. Los beneficios de un esquema breve de esteroides en casos de edema cerebral y herniación inminente superan el pequeño riesgo de potencializar la infección por VHS. Se administra dexametasona por vía intravenosa en dosis inicial de 10 mg, y después 4 a 8 mg cada cuatro a cinco horas durante los tres días siguientes. La herniación incipiente puede manejarse con diuréticos osmóticos. Se administra manitol en dosis repetidas de 0.25 a 2.0 g/kg. La osmolaridad sérica debe vigilarse con cuidado y mantenerse por debajo de 310 mOsm/L. La eficacia del manito disminuye con su uso repetido y pueden ocurrir incrementos de rebote en la PIC.

Para tratar las crisis convulsivas se emplean anticonvulsivantes. Para las crisis iniciales puede administrarse diazepam por vía intravenosa en dosis de 2 mg/min para una dosis total máxima de 5 a 10 mg. Este tratamiento es seguido de una dosis de impregnación de fenitoína (18 a 20 mg/kg) administrados por vía intravenosa a no más de 50 mg/min. La dosis promedio de mantenimiento de fenitoína es de 300 a 400 mg/día. El médico debe ajustar el tratamiento de acuerdo con los niveles sanguíneos, los efectos adversos y la ausencia de convulsiones. Los anticonvulsivantes deben continuarse durante varios meses después de la enfermedad aguda. No existen estudios controlados sobre el uso profiláctico de esteroides o anticonvulsivantes en la encefalitis por VHS.

Neuropatía por VHS (Erupción zosteriforme)

Numerosos reportes han demostrado una distribución en dermatomas del dolor y pérdida

sensorial en asociación con la erupción zosteriforme. Este síndrome suele caracterizarse por un pródromo de neuralgia difusa, con frecuencia con malestar y fiebre, seguido en unos días de una erupción vesicular.³¹ La mayoría de los reportes describen lesiones en la cara en una o más áreas innervadas por el nervio trigémino. También se han descrito erupciones zosteriformes atribuidas a VHS en el tronco, extremidades y genitales. El primer episodio puede confundirse con herpes zoster, pero los episodios recurrentes de dolor neurálgico en dermatomas y erupciones zosteriformes casi siempre son causadas por VHS. Es especialmente interesante un reporte de ciática recurrente asociada con VHS.³²

Aunque la entidad clínica de neuropatía por VHS está actualmente bien descrita, se requiere más información sobre cada tipo de VHS. Debido a que existen regiones homólogas entre el VHS-1 y el VHS-2 y en vista de que la tipificación de anticuerpos se hace desde antes del desarrollo de los anticuerpos monoclonales, aún se desconoce el tipo exacto de VHS responsable de cada enfermedad. Los clínicos atribuyen las lesiones herpéticas por arriba del cuello a reactivación de VHS-1, mientras que las lesiones por debajo de la cintura se explican por reactivación de VHS-2. La futura serotipificación con anticuerpos policlonales monoespecíficos o monoclonales y el análisis del ADN de los virus por RCP con sondas específicas para VHS-1 o VHS-2 identificará si la neuropatía por herpes es causada principalmente por VHS-1 o VHS-2.

La mayoría de los reportes de neuropatía por VHS son anteriores al desarrollo del aciclovir o famciclovir. Debido a que cada medicamento puede disminuir el número de días que los pacientes tienen dolor y erupción, está justificado administrar tratamiento con aciclovir por vía oral (800 mg cinco veces al día) o famciclovir (500 mg tres veces al día) durante siete a 10 días. Ni el VHS-1 ni el VHS-2 pueden erradicarse con el tratamiento antiviral. En lugar de ello, la resolución de la enfermedad aguda es seguida de un retorno del herpesvirus al estado latente, con potencial de reactivación en el futuro.

VIRUS VARICELA-ZOSTER

El VVZ causa la varicela en la infancia y permanece latente en las raíces de los ganglios dorsales. Su reactivación décadas después produce el herpes zoster, la causa más común de enfermedad neurológica inducida por virus en el adulto. La incidencia de herpes zoster en los Estados Unidos es de 131 por 100,000 personas por año, alrededor de 50 por ciento de las personas de 80 o más años de edad han tenido herpes zoster en alguna ocasión. El herpes zoster y sus complicaciones [*ver figura 2*] son más comunes en las personas inmunosuprimidas, en especial en pacientes con SIDA y ancianos. El aumento continuo en la población anciana (para el año 2000 el 25 por ciento de la población de los Estados Unidos tendrá 65 o más años de edad) causará mayor morbimortalidad asociada al herpes zoster.

Figura 2
Complicaciones neurológicas del virus varicela-zoster

Herpes zoster

El herpes zoster se caracteriza por dolor y una erupción vesicular sobre una base eritematosa en uno a tres dermatomas (zoster localizado). Se observan alrededor de 300,000 casos de herpes zoster cada año. Este ocurre ocho a 10 veces con más frecuencia en personas mayores de 60 años. Menos del 10 porciento de los casos de herpes zoster son recurrentes. Aunque la varicela ocurre principalmente en la primavera, el herpes zoster se presenta en cualquier época del año. No existe preferencia de género. La mayoría de los casos de herpes zoster reflejan reactivación del VVZ a partir de las raíces dorsales. En casos raros los casos de herpes se acumulan en un periodo de tiempo, lo que apoya el concepto de que el herpes zoster puede adquirirse por reinfección exógena. El herpes zoster afecta a los pacientes inmunosuprimidos con más frecuencia que a las personas con sistema inmune intacto. Antes de la era del SIDA, el herpes zoster ocurría principalmente en receptores de trasplante de médula ósea y pacientes con leucemia, en especial los que habían recibido radioterapia, y el herpes se desarrollaba en el sitio de radiación. En la experiencia del autor, el tratamiento esteroideo en dosis bajas y por tiempo prolongado también predispone a los pacientes a complicaciones serias de reactivación del VVZ, incluyendo neuralgia posherpética (NPH), herpes zoster diseminado y encefalitis por herpes zoster.

Manifestaciones clínicas El dolor por herpes zoster es intenso, profundo y quemante, durando de cuatro a seis semanas. El examen revela hiperestesia e hiperpatía con distribución en un dermatoma e hipo e hiperpigmentación mixta. Excepto por su mayor duración, el dolor agudo del herpes zoster no difiere del dolor de la NPH. El herpes zoster puede afectar cualquier dermatoma. El tronco, representado por 12 pares de ganglios torácicos, es el sitio más afectado. Sin embargo, la cara, innervada por el trigémino, se afecta con más frecuencia que cualquier dermatoma torácico aislado.

En el trigémino, el herpes zoster afecta con más frecuencia la rama oftálmica. Con frecuencia ocurren neuropatías craneales semanas o meses después de los signos cutáneos, quizá por microinfartos de los nervios craneales por oclusión de los vasos vasorum. El aporte sanguíneo de los nervios craneales es parte de la circulación carotídea. Debido a que los nervios trigéminos aferentes innervan los vasos sanguíneos extra e intracraneales de gran calibre, el virus puede diseminarse también a lo largo de fibras

gangliónicas aferentes hacia vasos pequeños que nutren nervios craneales, en una forma semejante a la propuesta para explicar la patogenia de la arteritis granulomatosa inducida por VVZ. La debilidad facial periférica, una alteración de los nervios craneales, suele asociarse con vesículas en el oído (herpes zoster ótico), y la combinación de estas condiciones constituye el síndrome de Ramsay Hunt.

El herpes zoster en los dermatomas cervical o lumbosacro puede asociarse con debilidad muscular. La incidencia de paresia por herpes zoster varía desde tan baja como 0.5 por ciento hasta tan alta como 31 por ciento. La disfunción vesical e intestinal suelen asociarse con distribución sacra del herpes zoster.

Tratamiento del herpes zoster agudo El tratamiento del herpes zoster agudo es motivo de controversia. La administración de aciclovir por vía oral, en dosis de 800 mg tomados cinco veces al día durante la enfermedad aguda reduce la duración de la erupción, pero no disminuye el dolor agudo o a largo plazo (neuralgia posherpética). Debido a que la sensibilidad del VVZ in vitro al aciclovir es menor de la del HVS, puede ser necesario tratar el herpes zoster agudo con dosis mayores de aciclovir y por mayor duración de lo que se usa actualmente.

Rara vez ocurre NPH en pacientes menores de 50 años, por lo que no existe justificación para emplear agentes antivirales en este grupo de población. Se ha propuesto el uso de esteroides para prevenir la NPH en los ancianos, aunque su eficacia no se ha estudiado del todo. El uso de esteroides en pacientes inmunosuprimidos con herpes zoster está contraindicado. Si es necesario, el dolor del herpes zoster agudo puede controlarse con analgésicos, incluyendo codeína.

Complicaciones de la infección por herpes zoster La neuralgia posherpética, definida como el dolor que persiste por más de cuatro a seis semanas después de la aparición de la erupción por herpes zoster, es la complicación más común. La edad es el factor principal para predecir el desarrollo de NPH. La incidencia de ésta es de 46.9 por ciento en pacientes de 60 o más años de edad³³ y varía de cero a 15 por ciento en pacientes menores de 60 años. La mayoría de los casos ocurren en pacientes entre 50 y 60 años de edad. La NPH es ligeramente más común en mujeres que en hombres, pero en ambos sexos ocurre con más frecuencia después de la distribución oftálmica del herpes zoster.

Los analgésicos se usan para disminuir el dolor de la NPH, cuando es posible, es mejor evitar los narcóticos. La amitriptilina puede comenzarse en dosis de 25 mg al día, aumentando en forma gradual hasta 150 mg diarios. Los efectos adversos incluyen hipotensión postural, confusión y retención urinaria. La carbamacepina puede ayudar, pero suelen requerirse dosis mayores de 600 mg al día y los efectos adversos de somnolencia, confusión e inestabilidad pueden ser intolerables, en especial en los

ancianos. La carbamacepina debe iniciarse en dosis de 100 mg al día y aumentarse gradualmente cada tercer día hasta que disminuya el dolor. La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés, n. del t.), los bloqueos nerviosos y la rizotomía no suelen producir alivio a largo plazo. La aplicación local de capsaicina, salicilato de trietanolamina (Aspercreme) o Flex-all 454 es útil si el agente se aplica en forma alterna durante el día y antes de dormir.

Los estudios que asocian la NPH con persistencia del VVZ³⁴ proporcionan una justificación para tratar con dosis altas de aciclovir por más de 10 días con objeto de disminuir la carga viral. Se requieren mayores estudios para determinar si el aciclovir, con o sin esteroides, iniciado al presentarse el herpes zoster, evita la NPH y si las dosis altas de aciclovir por tiempo breve constituyen un tratamiento eficaz para la NPH.

Zoster sin herpes

En ocasiones se piensa que el dolor radicular prolongado sin erupción constituye un zoster sin herpes. Hasta hace poco, los investigadores no contaban con datos para apoyar que el zoster sin herpes sea causado por infección viral. Esta entidad nosológica fue verificada en dos varones, de 62 y 66 años, que desarrollaron dolor radicular que persistió por años. El dolor no difirió del de la NPH. Se encontró ADN de VVZ, pero no ADN de VHS, en el LCR de ambos pacientes cinco a ocho meses después del inicio del dolor.³⁵ El tratamiento con aciclovir intravenoso, 10 a 15 mg/kg cada ocho horas por 14 días, seguido de aciclovir por vía oral, alivió el dolor en ambos pacientes.

Encefalitis y arteritis por VVZ

La enfermedad del SNC es la complicación más alarmante del herpes zoster. Predominan dos condiciones: la encefalitis (enfermedad de vasos pequeños) y la arteritis granulomatosa (enfermedad de grandes vasos).

Encefalitis por herpes zoster de pequeños vasos La encefalitis por herpes zoster de pequeños vasos es la forma más común de afección del SNC. La enfermedad se desarrolla en pacientes con cáncer, inmunosupresión³⁶ y SIDA. La enfermedad neurológica es subaguda y la muerte es común. La encefalitis por herpes zoster se manifiesta por cefalea, fiebre, vómito, cambios mentales, crisis convulsivas y deficiencias focales. Debido a que la encefalitis por VVZ es predominantemente una vasculopatía de pequeños vasos, la imagen cerebral suele revelar infartos isquémicos o hemorrágicos, con frecuencia ambos, grandes y pequeños de la corteza y sustancia gris y blanca subcortical [ver figura 1d]. Suelen predominar las lesiones profundas de la sustancia blanca, que son isquémicas o desmielinizantes. Las lesiones desmielinizantes son más pequeñas y coalescen menos que las que se observan en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. El LCR muestra

pleocitosis leve a moderada (principalmente mononuclear), concentración de proteínas en LCR normal o poco elevada y contenido normal de glucosa, datos que no difieren en forma significativa de los del herpes zoster sin encefalitis. Se ha reportado hipoglucorraquia en meningoencefalitis por herpes zoster.³⁷ El tratamiento de la encefalitis por herpes zoster incluye aciclovir en una dosis mínima de 15 a 30 mg/kg/día durante 10 días. Puede requerirse tratamiento a largo plazo en pacientes muy inmunosuprimidos.

Arteritis granulomatosa de grandes vasos por herpes zoster La característica principal de esta forma de afección del SNC por el VVZ consiste en una deficiencia focal aguda que se desarrolla semanas a meses después de la afección trigeminal contralateral del herpes zoster. El evento cerebrovascular se debe a una arteritis necrosante, principalmente de arterias cerebrales grandes. Una revisión integral mostró que la mayoría de los pacientes con encefalitis de grandes vasos tenían más de 60 años y que no existía predominio de género.³⁸ El inicio promedio de la enfermedad neurológica fue de siete semanas, y el mayor intervalo entre el inicio del herpes zoster y el de la afección neurológica fue de seis meses. Fueron comunes los episodios isquémicos transitorios y los síntomas mentales. El 25 por ciento de los pacientes falleció. La mayoría de los pacientes tenía pleocitosis del LCR, por lo general menos de 100 células (principalmente mononucleares), bandas oligoclonales y aumento en la IgG del LCR. Además de la hemiplegia contralateral, se ha descrito oclusión ipsilateral de la arteria central de la retina y afección de la circulación posterior. El examen angiográfico ha revelado constricción focal y angostamiento segmentario, principalmente en las arterias cerebral media, carótida interna y cerebral anterior. El examen microscópico ha demostrado arteritis necrosante (con especial afección a la íntima y la adventicia), inflamación con células gigantes multinucleadas, antígeno del VVZ, inclusiones de Cowdry tipo A y partículas de herpesvirus. La mayoría de los infartos por angiitis granulomatosa asociados con herpes zoster son pálidos,³⁹ pero también ocurren infartos hemorrágicos. Las fibras gangliónicas trigeminales aferentes a los vasos sanguíneos intracraneales y extracraneales proporcionan la vía anatómica para la diseminación del virus.

Los clínicos no tienen un tratamiento definitivo para la encefalitis por herpes zoster de grandes vasos, porque no es claro si la patología de la enfermedad es solamente viral, inmunológica asociada al virus, o ambas. Sin embargo, con base en los cambios patológicos, actualmente se apoya el uso de aciclovir (para destruir al virus que se replica en forma persistente) y esteroides (por su efecto antiinflamatorio).

VIRUS EPSTEIN-BARR

El VEB causa la mononucleosis infecciosa y ha sido implicado como causa del carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt. El VEB es ubicuo. La infección primaria de la

mayoría de los humanos ocurre en la infancia o adolescencia. A los 30 años de edad más del 90 por ciento de los adultos tienen anticuerpos contra el VEB. A pesar de la prevalencia de la infección, la enfermedad neurológica es rara. La forma de presentación más común es la meningoencefalitis,⁴⁰ que suele asociarse con ataxia cerebelosa aguda. Se han descrito casos de meningoencefalopatía más seria, con atetosis y corea, o con estupor y coma. En un caso fascinante de encefalopatía desmielinizante aguda después de una infección por VEB, un paciente presentó alteraciones del comportamiento, ilusiones visuales y crisis convulsivas.⁴¹ La mononucleosis por VEB puede ser seguida también de meningitis aséptica recurrente. Se han descrito neuropatías craneales asociadas al VEB,⁴² incluyendo neuropatía autonómica aguda.⁴³ No existe un tratamiento específico.

CITOMEGALOVIRUS

El CMV produce enfermedad neurológica, principalmente en infantes, como parte del espectro clínico de la infección congénita. Aunque la mayoría de las infecciones congénitas por CMV son asintomáticas, muchos portadores desarrollan pérdida auditiva sensorineural y deterioro intelectual. Otras complicaciones neurológicas de la infección congénita incluyen microcefalia, crisis convulsivas, hipotonía y espasticidad. Pueden ocurrir letargo y estado de coma después de un caso severo de meningoencefalitis por CMV.

En los adultos inmunocompetentes la complicación neurológica más común de la infección por CMV es el síndrome de Guillain-Barré (SGB). La asociación se estableció por los siguientes datos: el aislamiento del CMV a partir de la sangre, el desarrollo de anticuerpos IgM contra CMV en el suero,⁴⁴ y la demostración de una alteración del cuádruple o mayor en los anticuerpos fijadores de complemento contra CMV en 21 de 92 pacientes con polineuritis aguda.⁴⁵ La infección por CMV también se ha asociado con plexopatía braquial aguda.⁴⁶

Hasta la era del SIDA, la infección por CMV en el SNC era rara. Algunos pocos casos de encefalitis por CMV en adultos inmunocompetentes se caracterizaron por cambios del estado mental y signos piramidales. Debido a que la historia natural de la encefalitis por CMV en personas inmunocompetentes se desconoce, no se han establecido protocolos de tratamiento. Sin embargo, dos pacientes con probable encefalitis por CMV, verificada por el aislamiento del virus del LCR y la orina, fueron tratados con vidarabina y respondieron bien.⁴⁷ A diferencia de las raras ocurrencias de infección por CMV en el adultos inmunocompetente, son comunes las infecciones en el paciente inmunosuprimido, en especial en los enfermos con SIDA. En la actualidad el CMV es una causa importante de encefalitis, mielitis y polirradiculitis. La encefalitis por CMV se demostró por primera vez en receptores de trasplante renal⁴⁸ y de médula ósea. También se notificó un caso interesante de un paciente con linfoma que recibió múltiples medicamentos citotóxicos y

antinflamatorios y desarrolló vasculitis y retinitis por CMV.⁴⁹ En los pacientes con SIDA el CMV es el agente oportunista más común encontrado en el sistema nervioso central.¹⁷ Sus complicaciones incluyen retinitis, encefalitis,⁵⁰ mielitis progresiva y polirradiculopatía. La encefalitis por CMV suele ser subaguda y se caracteriza por cefalea, crisis convulsivas, demencia progresiva y debilidad difusa. Por lo tanto, la deficiencia neurológica puede ser difusa, focal o ambas.

Como otros herpesvirus, el CMV puede establecer una infección latente en personas con sistema inmunológico intacto. El sistema linfoide parece ser el sitio más probable en el que se aloja el virus latente. El sitio de origen de la encefalitis por CMV parecen constituirlo los linfocitos circulantes. Quizá debido al cuadro clínico mal definido, el diagnóstico de encefalitis por CMV se hace por autopsia en la mayoría de los casos. El LCR puede mostrar pleocitosis neutrofílica o mononuclear, incremento en la concentración de proteínas y reducción en el contenido de glucosa, pero estos datos rara vez son específicos, en especial en los pacientes inmunosuprimidos. La IRM puede mostrar reforzamiento del epéndima ventricular, un dato que es muy sugestivo de ventriculitis o encefalitis por CMV. La enfermedad focal se ha atribuido a vasculitis o focos de desmielinización. Se han encontrado las inclusiones citomegálicas características en ojo de buho y antígenos específicos en el SNC y en los vasos sanguíneos de pacientes con SIDA y encefalopatía subaguda. Sin embargo, para complicar el cuadro existe la presencia adicional de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o VHS-2. Por lo tanto, es difícil atribuir síntomas y signos específicos al CMV. En ocasiones el organismo puede aislarse del LCR de pacientes con SIDA.

De especial interés es la ocurrencia en pacientes con SIDA de radiculopatía por CMV. La enfermedad suele comenzar en forma insidiosa como un síndrome de cauda equina con parestesias y debilidad distal (que suele ser asimétrica), incontinencia y distribución sacra de la pérdida sensorial. Suele existir pleocitosis en el LCR, pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o los mononucleares, la concentración de proteínas puede estar aumentada, suele existir hipoglucorraquia y en ocasiones se aísla CMV del LCR. El examen posmortem revela inflamación, necrosis y vasculitis focal de las raíces nerviosas, con inclusiones intranucleares y citoplásmicas típicas de CMV.⁵¹

El ganciclovir y el foscarnet tienen gran actividad contra el CMV, aunque no se han realizado estudios formales para establecer la dosis o duración del tratamiento. La medición de la carga viral en el LCR por medio de RCP es una forma potencial para evaluar la eficacia terapéutica. En la actualidad las infecciones del sistema nervioso central por CMV se tratan mejor con ganciclovir intravenoso, 5 mg/kg cada 12 horas durante dos semanas, seguido de tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg de ganciclovir al día. Los pacientes pueden requerir el tratamiento de mantenimiento de por vida para evitar recaídas. Recientemente se autorizó el uso del ganciclovir por vía oral

para el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con SIDA. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1,000 mg tres veces al día con los alimentos o 500 mg seis veces al día cada tres horas con los alimentos. El principal efecto adverso del gangiclovir es la neutropenia. El medicamento debe suspenderse si la cuenta total de leucocitos se reduce a menos de 750 células/mm³.⁵²

RETROVIRUS

El virus de inmunodeficiencia humana infecta las meninges en forma temprana y persiste en el SNC después de la infección primaria. La meningitis aséptica afecta al cinco a 10 por ciento de los pacientes infectados por VIH justo antes de la seroconversión o después de un síndrome semejante a la mononucleosis que se caracteriza por cefalea, fiebre, alteración del estado mental y crisis focales o generalizadas. La infección por VIH se verifica por la presencia del antígeno p24 en el suero o el LCR, y la prueba de la infección es mayor si existe evidencia de seroconversión uno o dos meses después. La meningoencefalitis aguda suele ser autolimitada, aunque pueden ocurrir encefalitis lentamente progresiva por VIH con cambios del estado mental y deficiencias motoras.

VIRUS DE LA INFLUENZA

Se ha reportado encefalitis aguda durante el pico de las epidemias de influenza. La presencia de deficiencias mentales y motoras (incluyendo ataxia) y pleocitosis linfocítica en el LCR, asociado con elevación en los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y fijadores de complemento contra virus de la influenza, proporcionan evidencias presuntivas de encefalitis por influenza.⁵³

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR ARTROPODOS

Los virus transmitidos por artrópodos incluyen a las familias Togaviridae (alfavirus y flavivirus), Bunyaviridae y Orbiviridae, todos virus ARN. Los humanos se infectan por picaduras o mordeduras de mosquitos. Los mosquitos se infectan al morder caballos o aves infectadas. La infección humana ocurre en el verano y al principio del otoño. La epidemia humana suele seguir a las de caballos, la migración en aves infectadas y la infección en roedores. Los síntomas y signos típicos de infección incluyen cefalea, fotofobia, mialgias, fiebre, letargo, confusión y crisis convulsivas. El patrón del LCR es el mismo de la meningitis aséptica. El diagnóstico específico puede verificarse por medio de: aislamiento del virus del LCR, producción de encefalitis en roedores inoculados con LCR infectado, detección de anticuerpos específicos contra el virus en el LCR, presencia de IgM específica contra el virus durante la enfermedad aguda o un aumento en el título de IgG específica contra el virus en el suero durante los estadios agudo y de convalecencia de la enfermedad.

En los Estados Unidos la infección más común por arbovirus es la encefalitis de San Luis (ESL), seguida de la encefalitis equina del oeste (EEO), la encefalitis por virus California y la encefalitis equina del este (EEE). La ESL se transmite principalmente por mosquitos. Las infecciones del sistema nervioso central suelen producir encefalitis, aunque ocurre meningitis aséptica en alrededor del 15 por ciento de los casos. Se han descrito opsoclonus y temblor importantes,⁵⁴ así como afección del tallo cerebral. Casi todos los casos de ESL son autolimitados, aunque alrededor del tres a cuatro por ciento son fatales. Los bunyavirus se transmiten por mosquitos y causan la encefalitis de California, el virus La Crosse es el más común. Casi todos los casos ocurren en niños. Aunque la encefalitis suele ser leve, el 50 por ciento de las víctimas tienen crisis convulsivas y se observan deficiencias focales y alteraciones focales del EEG en el 20 a 40 por ciento de los pacientes.⁵⁵ Más del 50 por ciento de los pacientes con EEE mueren, y más del 80 por ciento de los que sobreviven quedan con deficiencias mentales, visuales, auditivas, de lenguaje y motoras. La EEO tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 10 por ciento, es más severa en infantes y niños, y puede producir parkinsonismo temporal.⁵⁶ La encefalitis de Powassan es causada por flavivirus transportados por garrapatas. La infección por orbivirus causa fiebre por garrapata del Colorado. La encefalitis por arbovirus no tiene tratamiento específico.

ADENOVIRUS

Los adenovirus son virus ADN grandes que suelen ocasionar epidemias de enfermedad respiratoria aguda, queratoconjuntivitis y en ocasiones neumonía. Diferentes serotipos de adenovirus producen meningoencefalitis. Aunque la incidencia de enfermedad del SNC después de la infección por adenovirus se desconoce, la mortalidad después de la afección del SNC varía de 26 a 38 por ciento.⁵⁷ Se ha notificado el caso fascinante de un paciente inmunosuprimido con encefalitis focal subaguda causada por un adenovirus tipo 32 que se aisló del cerebro.⁵⁸

ARENAVIRUS

Los arenavirus son virus ARN endémicos en roedores. La infección humana, que ocurre principalmente en Sudamérica y África, produce varias fiebres hemorrágicas que suelen ser fatales. En los Estados Unidos la infección por arenavirus más común es producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML). La infección se adquiere de ratones, hamsters domésticos y personal de laboratorio que trabaja con el virus. La mayoría de los casos se manifiestan como una meningitis aséptica, pero también ocurre meningoencefalitis fatal. Como en el caso de la parotiditis, pueden ocurrir orquitis y parotiditis en forma concomitante a la afección del SNC.⁵⁹ También se producen pleocitosis mononuclear profunda e hipoglucorraquia. El diagnóstico específico puede

hacerse observando el desarrollo de coriomeningitis en ratones recién destetados o adultos inoculados en forma intracerebral con LCR infectado o por el desarrollo de anticuerpos específicos contra VCML en el suero o LCR de humanos infectados.

Bibliografía

- 1. Greenberg SB: Viral meningitis and encephalitis. Office Practice of Neurology. Samuels MA, Feske S, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1996, p 403**
- 2. Wilfert CM, Lehrman SN, Katz SL: Enteroviruses and meningitis. *Pediatr Infect Dis* 2:333, 1983**
- 3. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM: Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 9:334, 1987 [PMID 3296100]**
- 4. Malcom BS, Eiden JJ, Hendley JO: ECHO virus type 9 meningitis simulating tuberculous meningitis. *Pediatrics* 65:725, 1980**
- 5. Rotbart HA, Levin MJ, Villarreal LP: Use of subgenomic poliovirus DNA hybridization probes to detect the major subgroups of enteroviruses. *J Clin Microbiol* 20:1105, 1984**
- 6. Kuban KC, Ephros MA, Freeman FL, et al: Syndrome of opsoclonus-myoclonus caused by coxsackie B3 infection. *Ann Neurol* 13:69, 1983 [PMID 6299176]**
- 7. Geller TJ, Condie D: A case of protracted coxsackie virus meningoencephalitis in a marginally immunodeficient child treated successfully with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 129:131, 1995 [PMID 7608726]**
- 8. Rosenberg RN, Chadwick DL: Oral-facial dyskinesia and quadriplegia associated with poliomyelitis virus type 3. *Am J Dis Child* 126:699, 1973 [PMID 4355448]**
- 9. Wolinsky JS: Mumps virus. *Fields Virology*, 3rd ed. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, p 1243**
- 10. Russell RR, Donald JC: The neurological complications of mumps. *Br Med J* 2:27, 1958**
- 11. Azimi PH, Shaban S, Hilty MD, et al: Mumps meningoencephalitis: prolonged abnormality of cerebrospinal fluid. *JAMA* 234:1161, 1975 [PMID 1242433]**

- 12.** Vaheri A, Julkunen I, Koskiniemi M-L: Chronic encephalomyelitis with specific increase in intrathecal mumps antibody. *Lancet* 2:685, 1982 [PMID 6126628]
- 13.** Cohen BA, Rowley AH, Long CM: Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 35:112, 1994 [PMID 8285581]
- 14.** Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, et al: Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. *Neurology* 43:1722, 1993 [PMID 8414021]
- 15.** Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al: Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 121:334, 1994 [PMID 8042822]
- 16.** Yamamoto LJ, Tedder DG, Ashley R, et al: Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. *N Engl J Med* 325:1082, 1991 [PMID 1653900]
- 17.** Petito CK, Cho ES, Lehman W, et al: Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:635, 1986 [PMID 3021914]
- 18.** Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al: Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA* 247:317, 1982 [PMID 6275134]
- 19.** Miller JK, Hesser F, Thompkins VN: Herpes simplex encephalitis. *Ann Intern Med* 64:92, 1966
- 20.** Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 337:189, 1991
- 21.** Lakeman FD, Whitley RJ: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 171:857, 1995 [PMID 7706811]
- 22.** Westmoreland BF: The EEG in cerebral inflammatory processes. *Electroencephalography*, 2nd ed. Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, Eds. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1987, p 261
- 23.** Smith JB, Westmoreland BF, Reagan TJ, et al: A distinctive clinical EEG profile in herpes simplex encephalitis. *Mayo Clin Proc* 50:469, 1975 [PMID 1152542]
- 24.** Dutt MK, Johnston IDA: Computed tomography and EEG in herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 39:99, 1982 [PMID 7059308]

- 25.** Zimmerman RD, Russell EJ, Leeds NE: CT in the early diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Am J Radiol* 134:61, 1980
- 26.** Weisberg L, Nice C: Herpes simplex encephalitis. *Cerebral Computed Tomography: A Text Atlas* 3:295, 1989
- 27.** ter Penning B: Inflammatory disease of the brain and spine. *Craniospinal Magnetic Resonance Imaging*. Pomeranz SJ, Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1989, p 436
- 28.** Schroth G, Gawehn J, Thron A, et al: Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. *Neurology* 37:179, 1987 [PMID 3808297]
- 29.** Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314:144, 1986 [PMID 3001520]
- 30.** Knezevic W, Carrol WM: Relapse of herpes simplex encephalitis after acyclovir therapy. *Aust N Z J Med* 13:625, 1983 [PMID 6586152]
- 31.** Krohel GB, Richardson JR, Farrell DF: Herpes simplex neuropathy. *Neurology* 26: 596, 1976 [PMID 945505]
- 32.** Morris HH III, Peters BH: Recurrent sciatica associated with herpes simplex: case report. *J Neurosurg* 41:97, 1974
- 33.** Rogers RS, Tindall JP: Geriatric herpes zoster. *J Am Geriatr Soc* 19:495, 1971 [PMID 5094651]
- 34.** Mahalingam R, Wellish M, Brucklier J, et al: Persistence of varicella-zoster virus DNA in elderly patients with postherpetic neuralgia. *Journal of Neurovirology* 1:130, 1995 [PMID 9222350]
- 35.** Gilden DH, Wright RR, Schneck SA, et al: Zoster sine herpette, a clinical variant. *Ann Neurol* 35:530, 1994 [PMID 8179298]
- 36.** Horton B, Price RW, Jimenez D: Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann Neurol* 9:251, 1981
- 37.** Reimer LG, Reller LB: CSF in herpes zoster meningo-encephalitis. *Arch Neurol* 38:668, 1981
- 38.** Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, et al: Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 14:543, 1983 [PMID 6606387]

39. Kuroiwa Y, Furukawa T: Hemispheric infarction after herpes zoster ophthalmicus: computed tomography and angiography. *Neurology* 31:1030, 1981 [PMID 6973708]
40. Gotlieb-Stematsky T, Arlazoroff A: Epstein-Barr virus. *Handbook of Clinical Neurology* 12:249, 1989
41. Paskavitz JF, Anderson CA, Filley CM, et al: Acute arcuate fiber demyelinating encephalopathy following Epstein-Barr virus infection. *Ann Neurol* 38:127, 1995 [PMID 7611716]
42. Salazar A, Martinez H, Sotelo J: Ophthalmoplegic polyneuropathy associated with infectious mononucleosis (letter). *Ann Neurol* 13:219, 1983 [PMID 6830191]
43. Bennett JL, Mahalingam R, Wellish MC, et al: Epstein-Barr virus-associated acute autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 40:453, 1996 [PMID 8797536]
44. Kabins S, Keller R, Peitchel RT, et al: Acute idiopathic polyneuritis caused by cytomegalovirus. *Arch Intern Med* 136:100, 1976 [PMID 174502]
45. Dowling P, Menonna J, Cook S: Cytomegalovirus complement fixation antibody in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 27:1153, 1977 [PMID 200863]
46. Duchowny M, Caplan L, Siber G: Cytomegalovirus infection of the adult nervous system. *Ann Neurol* 5:458, 1979 [PMID 223496]
47. Phillips CA, Fanning WL, Gump DW, et al: Cytomegalovirus encephalitis in immunologically normal adults: successful treatment with vidarabine. *JAMA* 238:2299, 1977 [PMID 199755]
48. Schneck SA: Neuropathological features of human organ transplantation: I. Probable cytomegalovirus infection. *J Neuropathol Exp Neurol* 24:415, 1965
49. Koeppen AH, Lansing LS, Peng S-K, et al: Central nervous system vasculitis in cytomegalovirus infection. *J Neurol Sci* 51:395, 1981 [PMID 6268757]
50. Laskin OL, Stahl-Bayliss CM, Morgello S: Concomitant herpes simplex virus type 1 and cytomegalovirus ventriculoencephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 44:843, 1987
51. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, et al: Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 36:912, 1986 [PMID 3012412]
52. Altarac D, Koll BS: Management of the patient with human immunodeficiency virus disease. *Conn's Current Therapy*. Rakel RE, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 47

- 53.** Horner FA: Neurologic disorders after Asian influenza. *N Engl J Med* 258:983, 1958
- 54.** Estrin WJ: The serological diagnosis of St Louis encephalitis in a patient with the syndrome of opsoclonia, body tremulousness, and benign encephalitis. *Ann Neurol* 1:596, 1977
- 55.** Balfour HH Jr, Siem RA, Bauer H, et al: California arbovirus (La Crosse) infections: I. Clinical and laboratory findings in 66 children with meningoencephalitis. *Pediatrics* 52:680, 1973
- 56.** Schultz DR, Barthal JS, Garrett C: Western equine encephalitis with rapid onset of parkinsonism. *Neurology* 27:1095, 1977 [PMID 563006]
- 57.** Simila S, Jouppila R, Salmi A, et al: Encephalomeningitis in children associated with an adenovirus type 7 epidemic. *Acta Paediatr Scand* 59:310, 1970 [PMID 4315516]
- 58.** Chou SM, Roos R, Burrell R, et al: Subacute focal adenovirus encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 32:34, 1973
- 59.** Lewis JM, Utz JP: Orchitis, parotitis and meningoencephalitis due to lymphocytic-choriomeningitis virus. *N Engl J Med* 265:776, 1961
- 60.** Wolf DG, Spector SA: Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 166:1412, 1992
- 61.** Cinque P, Vago L, Brytting M, et al: Cytomegalovirus infection of the central nervous system in patients with AIDS: diagnosis by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 166:1408, 1992 [PMID 1331253]
- 62.** Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, et al: The vasculopathy of varicella zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 37: 784, 1995 [PMID 7778852]

Figuras

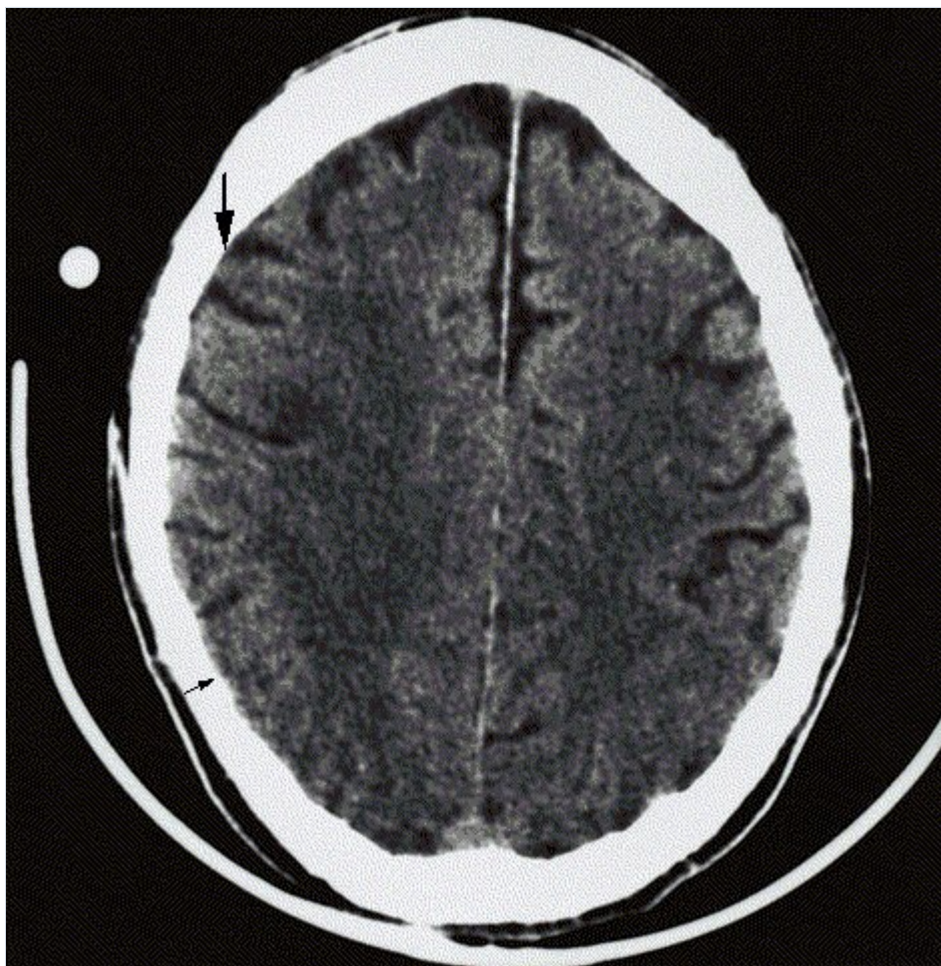


Figura 1a Encefalitis viral: TC Cambios en la TC que ocurren en la mayoría de las encefalitis virales. La tomografía cerebral demuestra borramiento relativo de los surcos posteriores en ambos hemisferios (flecha delgada), comparado con los espacios anteriores normales (flecha gruesa).



Figura 1b Encefalitis viral: IRM Cambios en la IRM que ocurren en la mayoría de las encefalitis virales. La imagen cerebral de recuperación en inversión T 2 (recuperación en inversión de líquido atenuada [FLAIR] del mismo paciente muestra áreas de mayor intensidad de señal en ambos hemisferios, siendo la intensidad de señal mayor del lado derecho y aún más posterior (flecha), lo que refleja un mayor contenido de agua en el cerebro levemente edematoso.

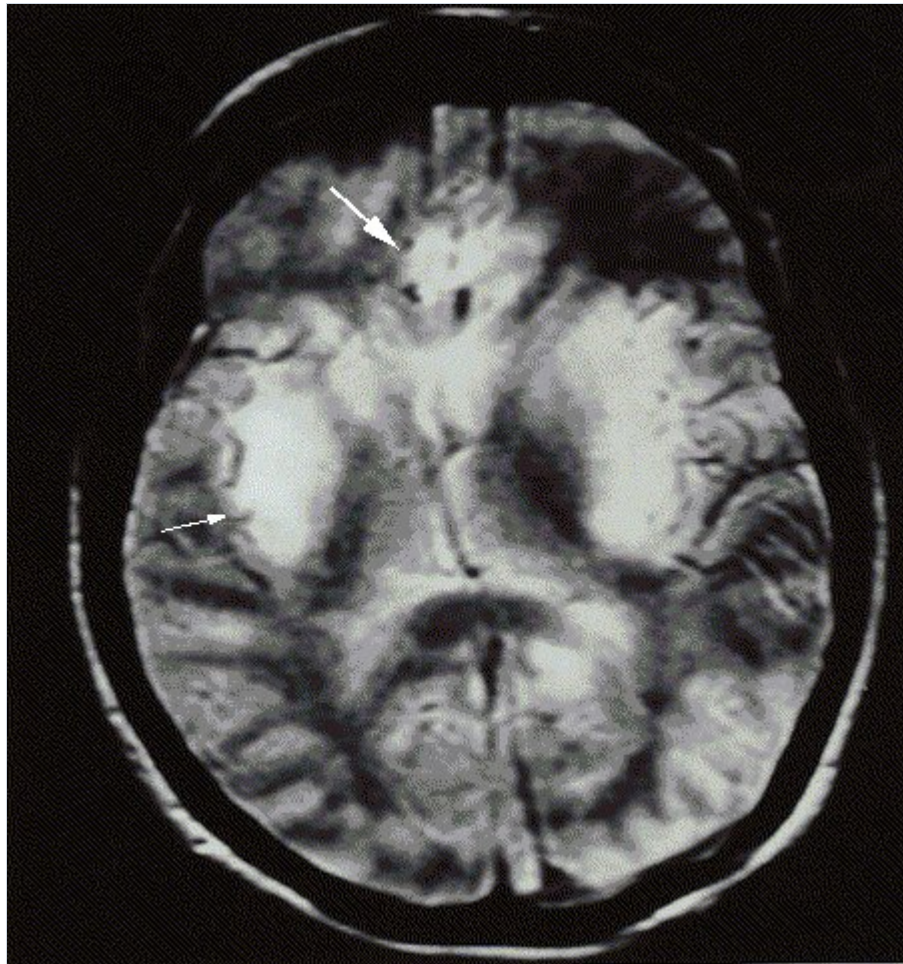


Figura 1c Encefalitis por herpes simple Encefalitis por virus herpes simple. La IRM en T 2 demuestra afección bilateral de los lóbulos temporales. La señal exagerada no se extiende más allá de la corteza insular (flecha delgada) pero afecta a la circunvolución del cíngulo (flecha gruesa).

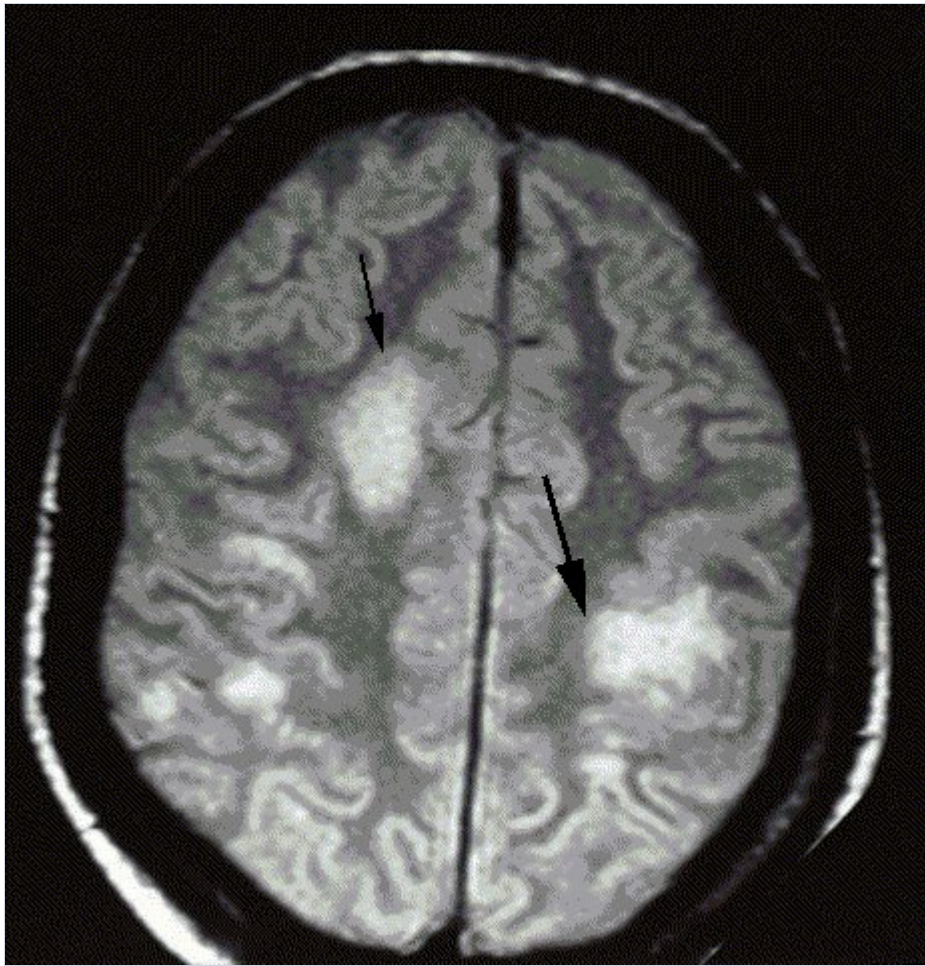


Figura 1d Encefalitis por virus varicela-zoster La IRM cerebral con densidad de protones muestra múltiples áreas de infarto en ambos hemisferios, en especial afectando la sustancia blanca (flecha delgada) y extendiéndose hasta las uniones de sustancia gris-blanca (flecha gruesa).

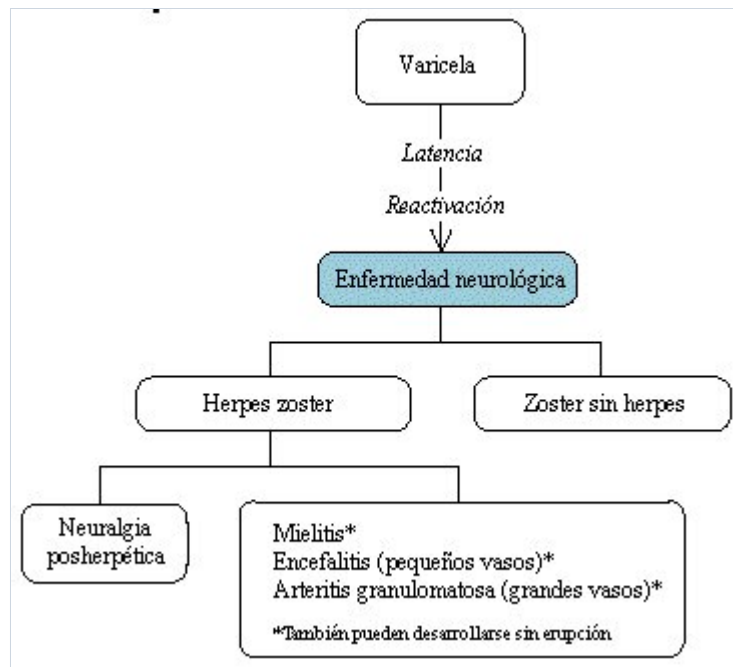


Figura 2 Complicaciones neurológicas del virus varicela-zoster Se muestran las complicaciones neurológicas por la reactivación del virus varicela-zoster.

Enfermedades del sistema nervioso central por virus lentos

XVII ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR VIRUS LENTOS

DR. FRANCISCO GONZALEZ-SCARANO

En el sistema nervioso central pueden desarrollarse diversos padecimientos crónicos y progresivos como resultado de la infección por virus de varias familias, así como por agentes que aún no están clasificados del todo. El término infección por virus lentos se ha usado para describir estas condiciones, que tienen periodos de incubación largos y curso clínico progresivo y que causan disfunción neurológica severa o muerte. En este capítulo se revisan las más comunes, que son la demencia causada por virus de inmunodeficiencia humana (DVIH), la mielopatía asociada con virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-I, por sus siglas en inglés, n. del t.) la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y la encefalitis asociada con virus del sarampión.

Demencia por virus de inmunodeficiencia humana

Los síndromes neurológicos primarios asociados con infección por VIH constituyen la complicación más compleja y enigmática de esta enfermedad.^{1,2} El VIH puede afectar el sistema nervioso central (SNC) y el periférico, pero la afección al SNC se ha estudiado en forma más extensa porque es progresiva y causa una demencia incapacitante. Además de la demencia por VIH (también conocida como complejo de demencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida), el VIH se ha asociado con degeneración de la médula espinal (mielopatía vacuolar) que ocasiona sintomatología motora y sensorial severa característica de la afección de la médula espinal. La DVIH es más común que la mielopatía vacuolar y se diagnostica clínicamente en hasta el 30 por ciento de los pacientes infectados por VIH. Los estudios de autopsia han detectado cambios neuropatológicos en un gran porcentaje de pacientes, pero es frecuente la discordancia entre el síndrome clínico y los datos patológicos (*ver adelante*).

ASPECTOS CLINICOS DE LA DVIH

Se desarrolla una enfermedad febril con linfadenopatía y erupción en alrededor del 60 por ciento de las personas infectadas por VIH. Durante este periodo de gran viremia algunos pacientes pueden tener problemas neurológicos, incluyendo neuropatías

craneales, meningoencefalitis y, en ocasiones, coma. Aunque el síndrome primario por VIH es autolimitado, la diseminación al SNC puede causar meningitis mononuclear asintomática crónica en algunos pacientes.

La DVIH suele ocurrir en las etapas tardías de la infección por VIH, cuando los niveles bajos de células T CD4⁺ y un sistema inmunológico comprometido han causado infecciones oportunistas que afectan otros órganos y sistemas. Al inicio la DVIH puede presentarse como un deterioro cognoscitivo leve que es detectable solo por la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas por psicólogos que tienen experiencia con esta condición en particular.³ Este deterioro cognoscitivo leve puede no interferir con el desempeño laboral o las actividades de la vida diaria. De hecho, se ha investigado en muchos estudios si es posible detectar afección subclínica del SNC en un número significativo de pacientes infectados por VIH que han sido objeto de muchos estudios. Aunque este aspecto puede resurgir de tiempo en tiempo, el consenso de los estudios bien controlados más extensos es que el deterioro cognitivo no es una característica del periodo relativamente asintomático entre la infección primaria y la disminución en la cuenta de células T CD4⁺,³ a pesar de que exista replicación viral en el tejido periférico.^{4,5}

La DVIH es una demencia subcortical y el enlentecimiento psicomotor, la apatía y síntomas motores como la ataxia y la parálisis pueden preceder a la pérdida de memoria y al deterioro de la función del lenguaje. En sus fases finales [*ver tabla 1*], las personas con DVIH pueden estar en estado casi vegetativo.

Tabla 1 Estadios de la demencia por VIH (complejo demencia por SIDA)

<i>Estadio</i>	<i>Características</i>
0 (normal)	Función mental y motora normal
0.5 (subclínico)	Síntomas mínimos o dudosos, no deterioro laboral, puede realizar tareas de la vida diaria, pocos signos neurológicos, si es que alguno, y función motora normal
1 (leve)	Evidencia leve pero inequívoca de deterioro funcional e intelectual, aunque es capaz de realizar todas excepto las tareas más demandantes del trabajo o la vida diaria, camina sin ayuda
2 (moderado)	Incapacitado para trabajar pero capaz de realizar las tareas básicas de la vida diaria, puede requerir ayuda unilateral para caminar (bastón)
3 (severo)	Disfunción intelectual importante, con retraso de los procesos mentales o incapacidad motora severa que requiere de asistencia bilateral para la deambulación
4 (estadio final)	Casi vegetativo, con comprensión intelectual y social mínima, casi mudo y paraparético o parapléjico

El diagnóstico de DVIH depende de la exclusión de otras causas de demencia en un paciente infectado por VIH. Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (i.e., proteínas elevadas, disminución en la cuenta celular y síntesis intratecal de un anticuerpo a VIH) son características de la infección por VIH pero no son específicas de la DVIH, ni lo es la presencia de VIH en el LCR, ya que pueden cultivarse virus libres y asociados a células en el LCR de personas que no manifiestan síntomas del SNC. Aunque los estudios de resonancia magnética han indicado que la DVIH se asocia con atrofia global del cerebro, existe una gran cantidad de atrofia en muchas personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), por lo que este dato es más útil para la investigación que para el diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LA DVIH

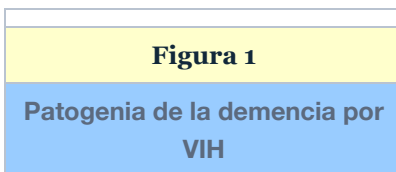
Los principales datos neuropatológicos asociados con la DVIH son (1) encefalitis por células gigantes multinucleadas (ECGM), (2) leucoencefalopatía (palidez de la mielina y otros cambios de la sustancia blanca), y (3) astrocitosis y quizá pérdida neuronal. La ECGM, que es el dato neuropatológico más específico en la DVIH, existe en alrededor del

25 por ciento de las personas que se han diagnosticado clínicamente y se caracteriza por sincicios de microglia que pueden contener ácidos nucleicos específicos de VIH y antígenos. La ECGM es característicamente más prominente en los ganglio basales y otras regiones subcorticales. Existe palidez de la mielina, que como el nombre lo implica se define por menor captación de histoquímicos por la sustancia blanca del SNC, en el 33 por ciento de los pacientes con DVIH, pero este es un dato menos específico que la ECGM y puede ser causada por alteraciones de la barrera hematoencefálica. En forma alternativa, la palidez de la sustancia blanca puede representar una infección de bajo nivel de los oligodendro-citos por VIH o quizá otro patógeno como el herpes virus humano tipo 6 (HVH-6).

La característica más importante de la neuropatología de la DVIH es la discordancia entre los datos histológicos y la enfermedad clínica. Por ejemplo, en un estudio no existió ECGM o palidez difusa en el 50 por ciento de los pacientes, e incluso en casos con datos morfológicos, las alteraciones fueron inespecíficas en muchos pacientes.⁶ Esto implica que los síntomas asociados con la DVIH, aunque claramente asociada con infección viral de la microglia y la formación del sincicio de microglia, suele ser al final el resultado de un proceso en el que una infección leve de un tipo celular se amplifica por mecanismos desconocidos.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DEL SNC INDUCIDA POR VIH

La patogenia enigmática de la DVIH [*ver figura 1*] puede representar un nuevo paradigma para el desarrollo de problemas neurológicos por una infección viral. Primero, existe discordancia entre los datos clínicos extensos y el sustrato neuropatológico. Segundo, las células infectadas en forma más intensa son las de la microglia (los macrófagos residentes del SNC) más que las neuronas o neuroglia. Tercero, existe poca evidencia morfológica de alteraciones en las células efectoras del sistema nervioso (i.e., las neuronas).



La mayoría de los investigadores consideran que las alteraciones asociadas con el VIH son causadas por la secreción de neurotoxinas por microglia infectada en forma crónica.⁷ Entre las posibles toxinas se encuentran proteínas virales como la gp120 (la glucoproteína de la cubierta de fijación del virus) y la tat (la transactivadora de la transcripción viral) y citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-*alfa* (FNT-*alfa*) y el factor activador de plaquetas.⁸ Todas estas sustancias han demostrado mediar efectos dañinos

en cultivos de neuronas de varias especies de mamíferos, pero no existe prueba concluyente de que ninguno de ellos esté presente en el SNC infectado por VIH en niveles suficientemente altos como para causar esta magnitud de daño.

En forma alternativa, la infección de la neuroglia y neuronas de bajo nivel puede mediar la DVIH. Sin embargo, este tipo de infección tendría que ser muy limitado porque las técnicas convencionales (por ejemplo inmunohistoquímica e hibridización in situ) han dado principalmente resultados negativos respecto a la infección de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas.⁹ Estudios recientes, que han usado la amplificación en cadena de polimerasa para ácidos nucleicos en cultivos de tejido, han sugerido que células diferentes a las de microglia pueden portar el genoma proviral del VIH.^{10,11} A pesar de ello, hasta que se confirmen estos datos por muchos investigadores, será prudente tomar una actitud expectante respecto al papel de otras células además de las de microglia en la medicación de la DVIH.

TRATAMIENTO

Varios reportes anecdóticos y piloto indican que la DVIH puede responder a tratamiento antiretroviral, pero los estudios bien controlados y extensos aún están en proceso. En vista de las cargas virales presentes en el cerebro,¹² será crucial desarrollar estrategias para eliminar el VIH de las células de microglia. De otra manera, la afección del SNC puede frustrar los éxitos recientes para disminuir la carga viral en el plasma y el tejido linfático.

Mielopatía por HTLV-I

La entidad conocida como mielopatía asociada a HTLV-I (MAH), que fue descrita en un principio en pacientes japoneses, es la misma enfermedad que la paraparesia espástica tropical (PET), observada en poblaciones del Caribe. Los estudios epidemiológicos han establecido con firmeza la asociación entre la infección por HTLV-I y el desarrollo de este síndrome neurológico lentamente progresivo. Sin embargo, la MAH es una complicación relativamente rara del HTLV-I, con una incidencia comparable a la de la leucemia de células T del adulto, otra condición rara asociada con HTLV-I.

La MAH se caracteriza por el desarrollo de signos de disfunción de la médula espinal, incluyendo paraparesia e incontinencia urinaria. Los cambios sensoriales son menos comunes. En personas seropositivas para el HTLV-I, el diagnóstico se basa en la exclusión de lesiones ocupativas por medio de una IRM de la médula espinal, que puede observarse atrofica. Además, las imágenes en T₂ (T₂ se refiere al tiempo de relajación giro-giro o transversa) pueden demostrar áreas de mayor intensidad de señal dentro de la médula espinal y, en ocasiones, por arriba del foramen magno. Estos datos recuerdan a los

hallazgos radiológicos asociados con la esclerosis múltiple, aunque estas entidades son claramente distintas. El LCR de los pacientes con HAM puede demostrar aumento en las proteínas y bandas oligoclonales, indicativas de síntesis intratecal de anticuerpos. Pueden existir también en el LCR células que recuerdan a las de la leucemia de células T del adulto. Los pacientes con MAH suelen tener un curso progresivo, que cause parálisis de los miembros inferiores y, posiblemente, afección en miembros superiores. Sin embargo, la MAH rara vez es fatal.

Los estudios de autopsia han revelado niveles bajos de HTLV-I dentro de la médula espinal de los pacientes con MAH, indicando que la citólisis directa por la infección viral puede no ser la causa de la mielopatía.¹³ En general se considera que la patogenia se asocia con infiltración de la médula espinal por células T CD8⁺.^{14,15} Los pacientes infectados por HTLV-I en los que se desarrolla esta complicación tienen una respuesta citolítica de células T intensa a la proteína viral tax.¹⁶ Estas células T citolíticas pueden mediar la disfunción neurológica fijando células de neuroglia mínimamente infectadas con HTLV-I. En forma alternativa, un antígeno neural que sea parecido a la proteína viral tax podría desencadenar un ataque autoinmune.

Debido a la falta de evidencia de que la infección viral directa media la MAH, la mayoría de los estudios terapéuticos se han dirigido hacia la reducción del proceso autoinmune en el SNC. Hasta la fecha no existe un tratamiento establecido para la MAH, pero algunos pacientes mostraron mejoría de la función neurológica con dosis altas de esteroides intravenosos.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Las encefalopatías espongiformes, un grupo de trastornos neurológicos de humanos y otros mamíferos, se caracterizan por (1) deterioro subagudo y progresivo de la función neurológica, afectando varias regiones del neuroeje (la disfunción cognoscitiva y motora son las más comunes, aunque pueden participar otros sistemas), (2) cambios neuropatológicos espongiformes en las áreas afectadas del SNC, (3) transmisión experimental de la misma especie u otra relacionada, con periodos de incubación largos, típicamente de muchos meses o años, y (4) no evidencia de agentes transmisibles convencionales como los virus.

En los humanos las encefalopatías espongiformes incluyen tanto las formas esporádica como genética de la ECJ, el síndrome de Gerstmann-Sträusler (SGS), la enfermedad de kuru de la tribu Fore de Nueva Guinea y el insomnio familiar fatal (IFF). Son enfermedades paralelas en otras especies el escrapie de las ovejas y la encefalopatía transmisible de las chinchillas. Las enfermedades espongiformes se han transmitido en forma experimental a ratones y cobayos de tejidos ovinos, a monos y chimpancés de

tejidos humanos y en forma accidental a bovinos (encefalopatía espongiforme bovina [EEB] o enfermedad de las vacas locas) por el suplemento dietético con órganos de ovejas infectadas. Aunque existen barreras entre las especies, las enfermedades espongiformes suelen considerarse como causadas por procesos semejantes.

La ECJ y el escrapie han sido descritas desde hace muchos años cuando la transmisión de la forma humana de la enfermedad se realizó por primera vez por inoculación intracerebral de primates con tejido de SNC de pacientes fallecidos por kuru, una encefalopatía espongiforme asociada con el endocanibalismo ritual en una tribu residente en las regiones montañosas remotas de Nueva Guinea.¹⁷ El kuru desapareció al cesar las prácticas de canibalismo, y la transmisión de humano a humano de la ECJ y de otras encefalopatías espongiformes se limita en la actualidad a los raros casos de trasplantes accidentales de un órgano de una persona con la enfermedad o de exposición parenteral a los tejidos de ECJ por instrumentos contaminados.¹⁸

El diagnóstico de ECJ se basa en los datos clínicos. La característica principal es la demencia progresiva (que ocurre en semanas a meses, más que años, la que es más típica de la demencia de la enfermedad de Alzheimer). Este rápido deterioro cognitivo debe alertar al clínico ante el posible diagnóstico de ECJ. Además, los pacientes pueden referir insomnio, fatiga y problemas con la visión. En algunos casos las personas con ECJ pueden tener ceguera cortical. El examen neurológico muestra evidencia de afección de la vía piramidal y atrofia muscular ocasional. El mioclonus (una reacción brusca especialmente marcada después de un sobresalto) es un dato físico importante, pero su ausencia no descarta ECJ. Otros datos incluyen ataxia cerebelosa y crisis convulsivas.

No pueden obtenerse datos diagnósticos específicos de la IRM o del estudio del LCR, pero el electroencefalograma puede demostrar formas trifásicas características. La ECJ siempre es fatal, generalmente en un periodo de dos años después del inicio.

HIPOTESIS DE LOS PRIONES

Estudios extensos han descartado la presencia de virus convencionales en pacientes con ECJ, lo que ha originado la hipótesis de que el padecimiento es ocasionado por un agente no convencional. La hipótesis de los priones, iniciada por Prusiner y colaboradores y ahora aceptada mundialmente (aunque aún no en forma universal), se basa en la presencia indudable de una forma patogénica resistente a proteasas de una proteína endógena (proteína prión o PrP) en el cerebro de todas las especies afectadas.¹⁹ La forma natural de la proteína, PrP^c es una proteína glucosilada de función desconocida que contiene resortes largos (*alfa*-hélices). En los cerebros de los mamíferos afectados la PrP^c parece convertirse en una estructura con una gran concentración de hojas con plegamiento β , una conformación proteica que promueve la formación de cristales [ver

figura 2]. La proteína con alteración en la conformación (PrP^{sc} o PrP escrapie) se deposita en fibrillas de amiloide o placas en el cerebro enfermo [ver **figura 3**]. Estos depósitos proteináceos son característicos de la neuropatología de todas las encefalopatías espongiformes, aunque la magnitud del depósito varía entre los diversos padecimientos.

Figura 2 Propagación de las escrapie en las neuronas cerebrales	Figura 3 Imágenes de resonancia magnética en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Las evidencias que apoyan la participación de la PrP en las enfermedades espongiformes incluyen experimentos en los que ratones eliminaron el gen PrP por ingeniería genética. Estos ratones se volvieron resistentes a la infección cerebral por escrapie y no desarrollaron ningún cambio espongiforme, incluso cuando se inyectaron dentro del cerebro grandes concentraciones de tejido infectado por escrapie. Por el contrario, ratones transgénicos modificados para expresar el gen PrP de otras especies, incluyendo humanos, se volvieron especialmente susceptibles al tejido cerebral enfermo obtenido de especies que aportaron el transgén.²⁰ En vista de que existen barreras entre especies para la transmisión del cambio espongiforme, estos últimos experimentos sugieren que el transgén es responsable del proceso patológico.

¿Cómo es que una proteína sin función de ácido nucleico actúa como un agente infeccioso y codifica su propia replicación en el cerebro enfermo? Un esquema propone que una PrP^{sc} con estructura alterada sirve como una semilla, que se combina con la PrP^c del tejido normal [ver **figura 2**]. Esta interacción induce a la PrP^c a cambiar por lo menos una porción de su estructura alfa-helicoidal en una estructura compuesta principalmente de hojas con plegamiento β. Debido a que la PrP^{sc} rica en plegamiento β es menos soluble, la reacción se realiza en una sola dirección. El agregado inicial se expande por medio del reclutamiento de moléculas PrP^c adicionales, produciendo un depósito insoluble que puede ser dañino para las neuronas y la neuroglia.

En este mecanismo se desconoce el origen de la PrP^c que actúa como semilla. En una condición como la EEB, en la que la enfermedad parece transmitirse por la alimentación de las vacas con tejidos infectados de ovejas, la proteína que actúa como semilla podría ser ingerida y transmitirse de algún modo al cerebro desde el tejido periférico. Se sabe que el bazo y otros órganos linfoides pueden transmitir el escrapie, por lo que las células linfoides circulantes en el SNC son los primeros candidatos (aunque esto no se ha demostrado)

para esta neuroinvasión.

ENFERMEDADES GENÉTICAS ASOCIADAS CON MUTACIONES PrP

En los humanos las enfermedades espongiformes incluyen, además de la ECJ espontánea o transmitida en forma accidental, formas genéticas de ECJ e incluso condiciones más raras como el SGS y el IFF.^{21,22} En el SGS, que se transmite como un rasgo autosómico dominante, las personas afectadas desarrollan ataxia, seguida de demencia, los pacientes con IFF son incapaces de dormir. Todas estas condiciones pueden transmitirse por inoculación de tejidos enfermos a primates no humanos susceptibles. Es notable que todas estas condiciones se han asociado con mutaciones en el gen PrP y en una serie de experimentos, los ratones transfectados con la mutación del SGS desarrollaron cambios espongiformes.²¹ Se considera que las mutaciones en el gen PrP promueven la conversión a un estado con estructura alterada, insoluble.

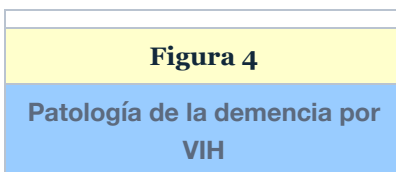
La existencia de enfermedades que simultáneamente son genéticas e infecciosas y la asociación de mutaciones en el gen PrP con estas enfermedades, proporcionan intensa evidencia para apoyar la hipótesis de los priones, aunque al inicio existió gran escepticismo al respecto porque viola el dogma central de la biología molecular.²³ Un experimento que no se ha realizado aún es la síntesis in vitro de una proteína pura capaz de servir como semilla para el desarrollo de enfermedad espongiforme; muchos grupos participan en esta tarea.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP es una enfermedad de la sustancia blanca cerebral que se caracteriza por deterioro motor progresivo, pérdida de la visión, incontinencia y demencia eventual, causada por un virus ADn relacionado a los papovavirus conocido como JC. La LMP se describió por primera vez en pacientes con inmunodeficiencia causada por neoplasias hematológicas o por tratamiento para la prevención del rechazo de trasplantes. Sin embargo, fue un padecimiento poco frecuente hasta la aparición del SIDA. Estudios epidemiológicos indican que entre uno y cinco por ciento de las personas infectadas por VIH desarrollarán eventualmente LMP. En muchos de estos casos el desarrollo de LMP marca el inicio de la inmunodeficiencia y es la enfermedad que define el SIDA. En otros casos constituye una complicación asociada con otras infecciones oportunistas.

El diagnóstico de LMP debe considerarse en cualquier persona con enfermedad progresiva subaguda que incluya alteraciones motoras y cognitivas y que tenga una inmunodeficiencia comprobada o probable (v.gr., neoplasia). La mayoría de los casos tienen datos de afección de la sustancia blanca, incluyendo ataxia, defectos visuales y debilidad. En casos raros ocurre LMP en personas por lo demás sanas. Debe sospecharse

fuertemente LMP si la IRM muestra áreas confluentes de señales de mayor intensidad en las imágenes T_2 [ver figura 4]. Estas áreas pueden ser hipointensas en las imágenes en T_1 con respecto a los límites de sustancia gris-blanca. (T_1 se refiere a tiempo de relajación giro-reja, o longitudinal). El LCR suele ser normal en la LMP, y cuando existe pleocitosis en el LCR, ésta es leve.



El diagnóstico definitivo de la LMP ha requerido de biopsia cerebral, pero estudios recientes han demostrado que puede detectarse el ADN del virus JC por amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el LCR de pacientes con LMP.^{24,25} La frecuencia de reacciones falsas positivas es baja, y se ha calculado que la RCP en LCR tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90 por ciento.²⁶ Se han atribuido casos ocasionales de mejoría espontánea de la LMP a tratamientos experimentales. Sin embargo, no se sabe si la reversión parcial de la inmunodeficiencia ha sido la responsable de la mejoría.

PATOLOGIA Y PATOGENIA

El examen patológico del cerebro con LMP muestra cambios dramáticos en la sustancia blanca subcortical. Los oligodendrocitos, que son las células responsables de la manufactura y mantenimiento de la mielina, son el principal blanco del virus JC. Por lo tanto, la citólisis oligodendrogial es el principal mecanismo patogénico en la LMP y causa desmielinización severa característica. El evento inicial en el desarrollo de la LMP parece ser la aparición de un foco microscópico de infección oligodendrogial, a partir del cual el virus se disemina en forma centrífuga para afectar grandes segmentos de la sustancia blanca. Los astrocitos, lo mismo que algunos oligodendrocitos, demuestran cambios morfológicos bizarros semejantes a los asociados con una neoplasia del SNC. Existe poca afección de la sustancia gris o las neuronas en la LMP, y la que ocurre puede reflejar citólisis de los oligodendrocitos adyacentes, quizá por el reclutamiento de microglia y macrófagos.²⁷

VIRUS JC

La etiología viral de la LMP se sospechó por primera vez cuando Zu Rhein y colaboradores describieron micrografías electrónicas con partículas parecidas a poliomavirus en el núcleo de oligodendrocitos.²⁸ El aislamiento viral se logró solo usando cultivos de cerebro

fetal en experimentos de cocultivos, que demostraron que el virus JC está relacionado, aunque es claramente distinto, de otros poliomavirus. Un gran porcentaje de población adulta en los Estados Unidos (70 a 90 por ciento) tiene anticuerpos contra virus JC, lo que indica que esta es una infección común, aunque no se han atribuido enfermedades a la infección primaria.

La evidencia de infección diseminada y el aislamiento del virus JC de la orina de algunos pacientes inmunosuprimidos son compatibles con la hipótesis de que la LMP representa la reactivación de un virus ADN latente. Sin embargo, no se ha identificado el órgano reservorio. La ausencia de ADN de virus JC en los cerebros de personas normales sugiere que el virus JC permanece latente en otros tejidos. Los linfocitos, los órganos linfoides y los riñones se consideran los candidatos más factibles porque el virus se ha detectado en estos tejidos por medio de RCP o se ha aislado en los mismos.^{29,30} Sin embargo, el virus JC aislado del tejido periférico de las personas no inmunosuprimidas (el virus arquetipo) difiere del aislado de pacientes con LMP en las regiones responsables de la regulación de la expresión viral.³¹ Una hipótesis intrigante, que puede explicar estos datos, es que el virus arquetipo es modificado por delección o duplicación y así es convertido en una forma neurotrópica que es transportado hacia el cerebro en las células B infectadas.

No existe un tratamiento bien establecido para la LMP, pero enfoques experimentales han incluido análogos de nucleósidos, interferones, e inhibidores de la topoisomerasa. Algunos de estos se exploran en la actualidad en pacientes con SIDA.

Pancencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una secuela rara de la infección por sarampión (uno de cada 100,000 casos). La panencefalitis progresiva por rubeola es una enfermedad semejante a la PEES causada por este virus.

Los pacientes con PEES han sufrido una infección no complicada por sarampión, con frecuencia a menor edad que el promedio, y desarrollan encefalitis progresiva varios años después. La PEES parece ser causada por una mutación no común en la proteína matriz (M) del virus de sarampión nativo. Esta mutación puede afectar el empaquetamiento del virus, lo que puede explicar las dificultades que tienen los investigadores para aislar el virus libre. Se ha supuesto que el virus que causa la PEES puede diseminarse solo por fusión entre una célula infectada y células adyacentes no infectadas. Esto puede explicar la persistencia viral en presencia de una respuesta humoral intensa.

La PEES puede también ser el resultado de la vacunación con una cepa viva y atenuada de sarampión. Sin embargo, la tasa de desarrollo es por lo menos 10 veces menor que la asociada con la infección por el virus nativo. En los Estados Unidos, en donde la

prevalencia de infecciones por sarampión es menor de 30,000, los casos de PEES son raros, incluso en años de epidemia.

No existe un tratamiento establecido para la PEES y su evolución casi siempre es fatal.

Bibliografía

- 1. Price RW, BJ: The AIDS dementia complex. J Infect Dis 158:1079, 1988 [PMID 3053922]**
- 2. McArthur JC, Selnes OA, Glass JD, et al: HIV dementia, incidence, and risk factors. HIV, AIDS and the Brain. Price RW, Perry SW, Eds. Raven Press, New York, 1994, p 251**
- 3. McArthur JC, Cohen BA, Selnes OA, et al: Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1 infected persons: results from the multicenter AIDS cohort study. Ann Neurol 26:601, 1989 [PMID 2817836]**
- 4. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al: Massive infection of helper lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 362:359, 1993 [PMID 8096068]**
- 5. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167, 1996 [PMID 8638160]**
- 6. Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, et al: Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. Ann Neurol 38:755, 1995 [PMID 7486867]**
- 7. Achim CL, Wang R, Miners DK, et al: Brain viral burden in HIV infection. J Neuropathol Exp Neurol 53:284, 1994**
- 8. Epstein LG, Gendelman HE: Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. Ann Neurol 33:429, 1993 [PMID 8498818]**

9. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al: Cellular localization of human immuno deficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:7089, 1986 [PMID 3018755]
10. Bagasra O, Lavi E, Bobroski L, et al: Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected persons: identification by the combination of in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *AIDS* 10:573, 1996 [PMID 8780811]
11. Takahashi K, Wesselingh SL, Griffin DE, et al: Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunohistochemistry. *Ann Neurol* 39:705, 1996 [PMID 8651642]
12. Johnson RT, Glass JD, McArthur JC, et al: Quantitation of human immunodeficiency virus in brains of demented and nondemented patients with AIDS. *Ann Neurol* 39:392, 1996
13. Kuroda Y, Matsui M, Kikuchi M, et al: In situ demonstration of the HTLV-I genome in the spinal cord of a patient with HTLV-I myelopathy. *Neurology* 44: 2295, 1994 [PMID 7991115]
14. Jacobson S: Human T-lymphotropic virus, type-I myelopathy: an immunopathologically mediated chronic progressive disease of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 8:179, 1995
15. Hollsberg P, Hafler DA: What is the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (editorial)? *Ann Neurol* 37:143, 1995
16. Elovaara I, Koenig S, Brewah AY, et al: High HTLV-I specific precursor cytotoxic T cell (CTL) responses to tax in HTLV-I infected patients with neurological disease. *J Immunol* 156:3874, 1993
17. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al: Human spongiform encephalopathy: the NIH series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35:513, 1994 [PMID 8179297]
18. Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, et al: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 44:291, 1994 [PMID 8309577]
19. Prusiner SB: Molecular biology of prion disease. *Science* 252:1515, 1991
20. Telling GC, Scott M, Hsiao KK, et al: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from humans to transgenic mice expressing chimeric human-mouse prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9936, 1994

- 21.** Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al: Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature* 338:342, 1989 [PMID 2564168]
- 22.** Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, et al: Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200^{Lys} mutation. *Neurology* 46:758, 1996
- 23.** Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al: Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 39:767, 1996 [PMID 8651649]
- 24.** Weber T, Turner RW, Frye S, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed by amplification of JC virus-specific DNA from cerebrospinal fluid. *AIDS* 8:49, 1994 [PMID 8011236]
- 25.** Gibson PE, Knowles WA, Hand JF, et al: Detection of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Virol* 39:278, 1993
- 26.** McGuire D, Barhite S, Hollander H, et al: Virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 37:395, 1995 [PMID 7695239]
- 27.** Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, et al: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 5:49, 1992 [PMID 1310438]
- 28.** ZuRhein GM, Chou S-M: Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelination disease. *Science* 148:1477, 1965
- 29.** Tornatore C, Berger JR, Houff SA, et al: Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 31:454, 1992 [PMID 1316734]
- 30.** Dubois V, Lafon M-E, Ragnaud J-M, et al: Detection of JC virus DNA in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients. *AIDS* 10:353, 1996 [PMID 8728037]
- 31.** Daniel AM, Swenson JJ, Mayreddy RPR, et al: Sequences within the early and late promoters of archetype JC virus restrict viral DNA replication and infectivity. *Virology* 216:90, 1996

Figuras

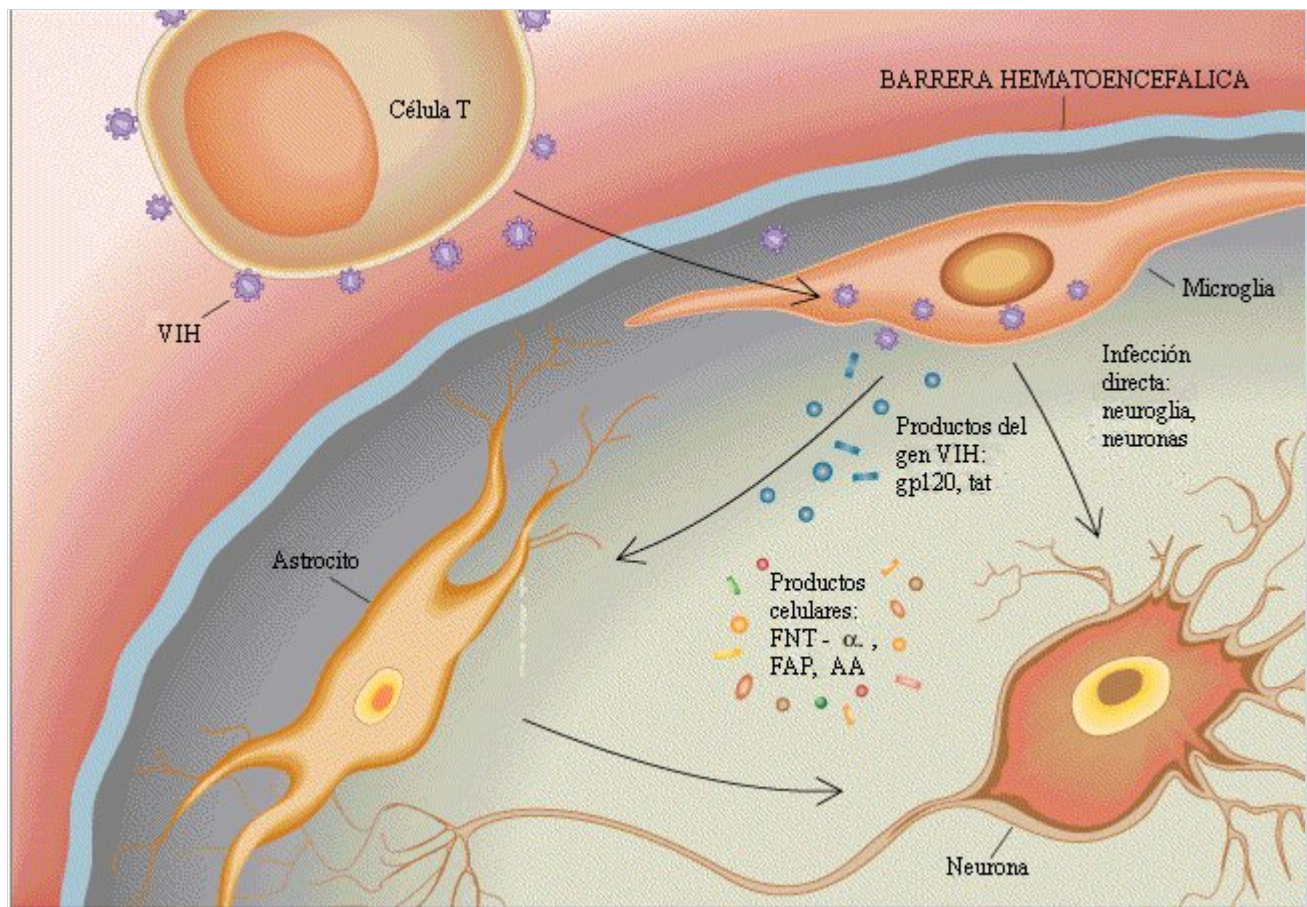


Figura 1 Patogenia de la demencia por VIH La patogenia de la demencia por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aún es enigmática. El VIH entra al sistema nervioso central en una etapa temprana de la infección, transportado en el plasma, monocitos o células T desde la sangre periférica. El virus puede infectar a la microglia, que expresa el receptor principal del VIH, la molécula CD4 + . La microglia infectada puede causar enfermedad al liberar citocinas (v.gr., factor de necrosis tumoral-alfa [FNT-alfa], factor activador de plaquetas [FAP], otros mediadores inflamatorios (v.gr., ácido araquidónico [AA]) y proteínas virales (v.gr., gp120 y tat), algunos de los cuales pueden ser tóxicos para las células neurales (astrocitos, oligodendrocitos, neuronas). Una hipótesis sugiere que la microglia infecta astrocitos, que a su vez infectan neuronas. En forma alternativa, el nivel bajo del virus puede infectar células neurales en forma directa y causar su destrucción.

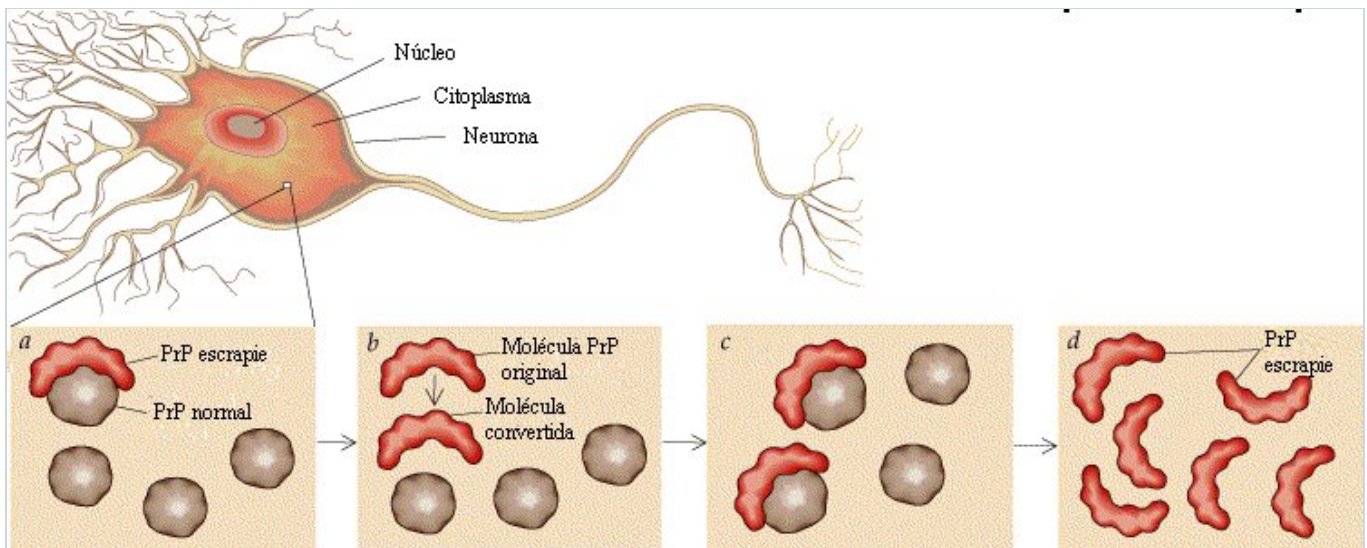


Figura 2 Propagación de las escrapie en las neuronas cerebrales La propagación de las prP escrapie en las neuronas del cerebro parece ocurrir por un efecto dominó sobre una membrana interna. Una de las hipótesis preferidas sostiene que el proceso comienza (a) cuando una molécula de escrapie contacta una molécula PrP normal y (b) induce que cambie su conformación a escrapie. A continuación, las partículas escrapie atacan otras moléculas PrP normales (c). Estas moléculas atacan a su vez a otras normales y así, hasta que el acúmulo de PrP escrapie alcanza niveles peligrosos (d).



Figura 3 Imágenes de resonancia magnética en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) IRM en T 2 de un paciente con LMP que demuestra cambios característicos en la sustancia blanca subcortical de la región occipitoparietal derecha (mayor intensidad). Como es típico de esta enfermedad, las alteraciones respetan la unión sustancia gris-blanca, que corresponde al límite de los surcos corticales.

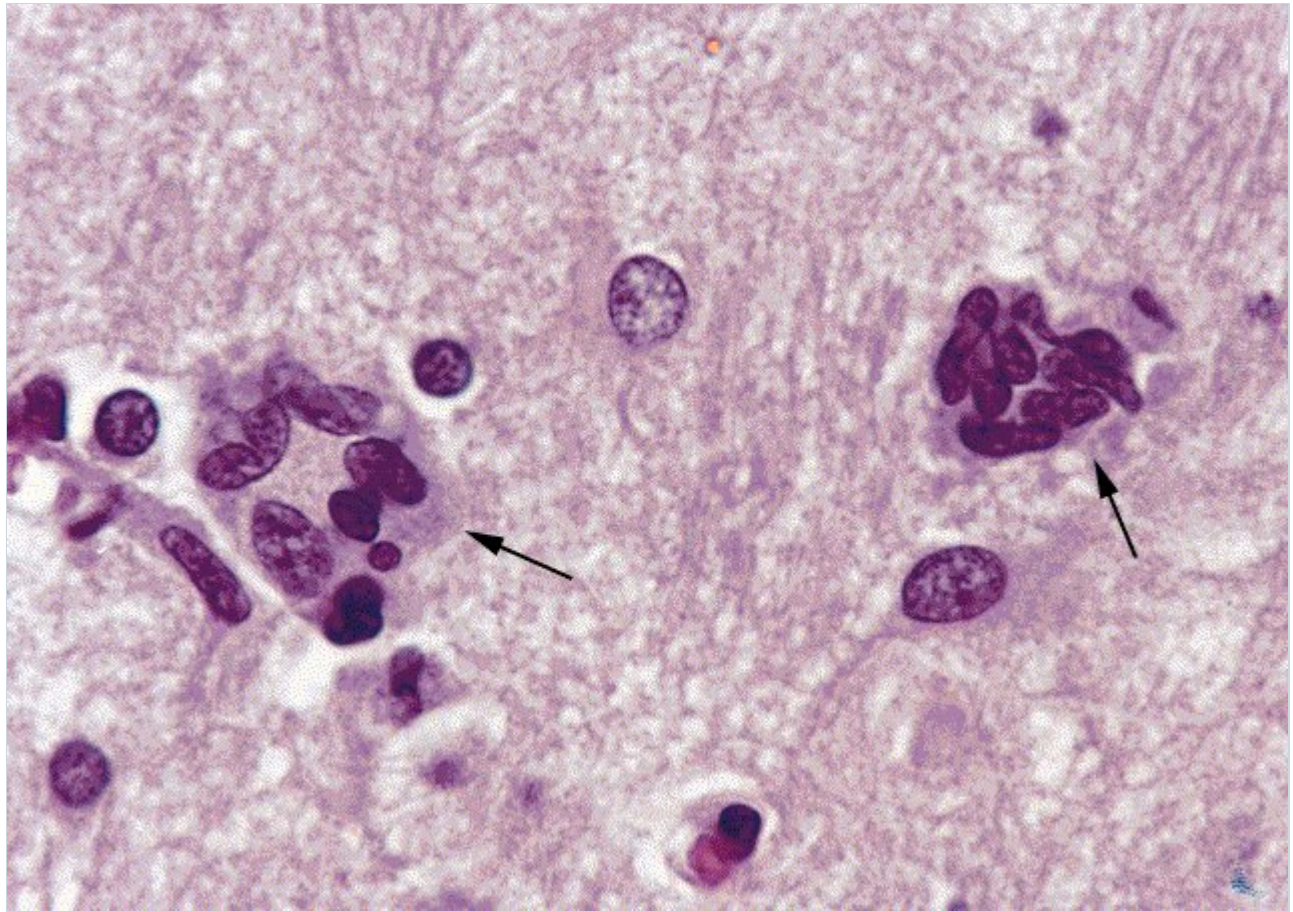


Figura 4 Patología de la demencia por VIH Las células gigantes multinucleadas (flechas) formadas por la fusión de macrófagos o microglia infectados por VIH constituyen el dato más específico en la demencia por VIH. Otros cambios patológicos (no mostrados) incluyen astrocitosis y palidez de la mielina.